

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N° 12

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-France Simone LEROUX

née le 8 Avril 1942 à ECOMMOY (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le 9 JUIN 1971

TRAITEMENT DE TUBERCULOSES PULMONAIRES INVÉTÉRÉES
par l'Association RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL-CAPREOMYCINE

(A propos de 35 observations)

Président : Monsieur le Professeur OURY

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-France Simone LEROUX

née le 8 Avril 1942 à ECOMMOY (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT DE TUBERCULOSES PULMONAIRES INVÉTÉRÉES
par l'Association RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL-CAPREOMYCINE

(A propos de 35 observations)

Président : Monsieur le Professeur OURY



MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16, Bd Daviers - 88-76-22

--oOo--

DOYEN	: M. RENIER	19, rue La Fontaine
ASSESEUR	: M. GERMAIN	18, quai des Carmes
SECRETAIRE	: M. MAILLEUX	23, rue Rousseau

--oOo--

DOYEN Honoraire :	M. ROUCHY	1, Place de Lorraine
Professeurs Honoraires :		
	M. AMSLER	8, rue de Bel Air
	M. DAVID	6, rue de la Gare
	M. ROUSSEAU	12 bis, rue des Arènes
	M. HY	4 bis, rue Hanneloup

--oOo--

PROFESSEURS TITULAIRES

M. COTTIN	26, rue des Arènes ANGERS	Chimie Générale
DELAITRE	20, avenue Vauban ANGERS	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	7, rue Thiers CHATEAU-GONTIER	Pharmacie Chimique
FRESSINAUD	5, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Clinique Médicale B
GERMAIN	18, Quai des Carmes ANGERS	Botanique & Cryptogamie
GOYER	12, rue Rabelais ANGERS	Clin. Chirurgicale B
GUERIN	6, av. Foulques Nerra, parc de la Haye - AVRILLE	Biophysique Médicale
GUNTZ	16, rue La Fontaine ANGERS	Anatomie
HERISSET	Résidence des Plantes ANGERS	Matière Médicale
HERMANN	21, rue du Quinconce ANGERS	Clin. Ophtalmologique
JOLIVET	27, rue Hoche ANGERS	Chimie Analytique
LA FARGUE	67, rue du Bellay ANGERS	Pharmacie Galénique
MARTIN	17, rue Hanneloup ANGERS	Pathologie Chirurgicale
MENARD	BECON-LES-GRANITS (49)	Hygiène et Méd. Sociale
NAULLEAU	18, rue Rabelais ANGERS	Clin. Chirurgicale A
OURY	66, rue Rabelais ANGERS	Clin. Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	19, rue Paul Bert ANGERS	Clin. Médicale A
REBEL	74, rue du Bellay ANGERS	Histologie
RENIER	19, rue La Fontaine ANGERS	Clin. Rhumatologique
ROUCHY	1, Place de Lorraine ANGERS	Clin. Gynécologique & Obstétr.
SIMARD	Rés. Anjou Bt B rte des Ponts de Cé - ANGERS	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL

HOCQUET	5, Domaine de la Croisette 49 - BOUCHEMAINE	Parasitologie
---------	--	---------------



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0015

MM.	PARSY PERTUS ROGNON	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS La Chêneraie Ste GEMMES/LOIRE 49, Bd du Roi René ANGERS	O.R.L. Urologie Chirurgie Générale
-----	---------------------------	--	--

AGREGES

MM.	GODLEWSKI TESTARD	50, rue de Chateaudun PARIS 9ème 2, Place André Leroy ANGERS	Neurologie Pédiatrie
-----	----------------------	---	-------------------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ALLAIN AUGEREAU BONNIOT BREGEON CAVELLAT Mme	6, avenue Pasteur ANGERS 132, Bd Montparnasse PARIS 14ème 74, av. du Cdt Ménard - AVRILLE 28 bis, rue de Brissac ANGERS 8, Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Pharmacologie Pharmacodynamie Clin. Médicale B Rhumatologie Anesthésie-Réanimation
	CAVELLAT CARON COULLAUD DESNOS EMILE FRESNEAU GIRAULT GROSIEUX HUREZ	" " " " 35, av. Jeanne d'Arc ANGERS 25, rue d'Alsace ANGERS 26, rue duDr Guichard ANGERS 4, place de Lorraine ANGERS 38, Place Bichon ANGERS 41, rue de Belgique ANGERS 50, Bd du Roi René ANGERS 16, Esplanade du Val d'Or AVRILLE	Anesthésie-Réanimation Electroradiologie Physiologie O.R.L. Neurologie Médecine Interne Biochimie Médicale Gynécologie-Obstétrique Hématologie-Immunologie
	HUYGHUES- DESPOINTES JOUBAUD LARGET-PIET LARRA PILLET PILLOT PLANE PRELOT Mlle RIBERI SCHNITZLER Mme QUERO Mlle TADEI	10, av. Jean Lurçat -AVRILLE 9, rue Proust ANGERS 29, rue des Arènes Angers 18, rue La Fontaine ANGERS 18, rue de Létenduère ANGERS 307, route de Paris ANGERS 39, avenue Jeanne d'Arc ANGERS 11, rue du Dr. Goujon PARIS 12ème 6, rue Bigot Angers 2, rue Gay Lussac ANGERS 90, Av. de Neuilly 92-NEUILLY/S 18, av. des Marronniers - ERIGNE	Biochimie Médicale Méd. Gén. et Expérimentale Pédiatrie Génétique Histologie Anatomie Bactériologie Chirurgie Générale Physiologie-Zoologie Médecine Interne Dermatologie-Vénérologie Microbiologie Méd. Générale & Cardiologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MARTIN FRERE RIBERI THUILLIER VALTON	4, av. Herbillon 94- ST MANDE 16, rue Bigot ANGERS 6, Pl. W. Churchill 92-NEUILLY/S 6, allée des Bouvreuils, Domaine St François d'Assise 78 - LA CELLE ST CLOUD	Chimie Générale et Minérale Médecine Interne Chimie Biologique Médecine Légale
WARTEL	Clin. du Domaine de Vontes 37 - ESVRES	Psychiatrie

A ma grand-mère

qui par son affection toujours présente
a su me faire partager sa paix dans
les moments difficiles.

A mon père et à ma mère

Tout au long de mes études, j'ai été soutenue
par leur affection, leur compréhension et leur aide.
Je les en remercie de toute la force de ma tendresse.

A mes frères et à mes belles-soeurs
ainsi qu'à leurs enfants,

A ma soeur

Avec toute mon affection.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A notre Maître et Président de Jury
Monsieur le Professeur OURY
Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son interne et il nous a fait connaître par son enseignement la richesse et la grande diversité de ses connaissances. Il nous a guidé dans ce travail, il y a largement participé, sans hésiter à rectifier patiemment nos erreurs.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A nos Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur MENARD

Professeur d'Hygiène et de Médecine sociale
Médecin des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous gardons une profonde admiration pour sa sagesse, sa compréhension
et la patience inlassable avec laquelle il nous a enseigné sa grande
expérience.

Sa présence dans notre jury témoigne de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur PERREAU

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Avec patience, il nous a toujours guidé dans la voie du bon sens et tout
au long de son enseignement, nous a marqué par son talent.

Il nous fait l'honneur de faire partie de notre jury et nous lui exprimons
ici toute notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur PERTUS

Professeur sans chaire
Chef du Service d'Urologie
Chirurgien des Hôpitaux.

Il a connu nos débuts dans le métier d'interne et n'a jamais hésité à nous faire bénéficier de son enseignement.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur BONHOMME

Chargé de Cours dans la Chaire de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux.

Notre passage dans son service nous a laissé le souvenir d'un métier passionnant, et d'une grande richesse humaine.

Nous l'assurons de notre profond et respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur JOUBAUD

Professeur sans chaire
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu l'honneur de suivre son enseignement, et maintenant celui de le compter parmi les membres de notre jury.

Nous sommes heureux de lui prouver ainsi notre fidélité.

A nos Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur NAULLEAU

Monsieur le Professeur FRESSINAUD

Monsieur le Professeur DELAÎTRE

Monsieur le Docteur BONHOMME

Monsieur le Professeur PERREAU

Monsieur le Professeur HY.

Monsieur le Professeur ROUCHY

Ils nous ont guidé lors de nos premiers contacts avec les malades et cherché à former sans cesse notre esprit à ce difficile métier.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Angers et du Centre Hospitalier et Universitaire.

Avec notre reconnaissance.

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TRAITEMENT DE TUBERCULOSES PULMONAIRES INVETEREES

PAR L'ASSOCIATION

RIFAMPICINE-- ETHAMBUTOL et CAPREOMYCINE

(à propos de 35 observations)

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
- <u>INTRODUCTION</u>	4
- CHAPITRE I : Traitement de Tuberculoses invétérées. par Rifampicine - Ethambutol- Capréomycine	9
A) Matériel et Méthodes	
B) Résultats	
C) Tolérance	
- CHAPITRE II : Comparaison avec les résultats obtenus par deux régimes thérapeutiques différents.	51
A) Polythérapie à base d'Ethambutol sans Rifampicine	
B) Polythérapie à base d'Ethambutol et de Rifampicine sans Capréomycine.	
- CHAPITRE III : Commentaires, d'après la littérature et nos observations.	57
A) Tolérance	1) Capréomycine 2) Rifampicine 3) Ethambutol
B) Résistances	1) à l'Ethambutol 2) à la Rifampicine 3 ^e à la Capréomycine
C) Résultats	
. en monothérapie	1) Ethambutol 2) Capréomycine 3) Rifampicine
. en association aux médications conventionnelles associées entre elles.	
a) Capréomycine + Ethambutol	
b) Ethambutol + Rifampicine	
c) Rifampicine + Ethambutol + Capréomycine	

D) Conduite du Traitement des Tuberculoses
Pulmonaires Invétérées.

Pages

- CONCLUSION.

87

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

- 1) Evolution de la Tuberculose dans ces dernières années.
Rôle des Tuberculoses pulmonaires invétérées.
 - 2) Nécessité de drogues nouvelles
Introduction de la Rifampicine, l'Ethambutol, la Capréomycine
dans la thérapeutique.
 - 3) Introduction des 3 drogues à Angers.
 - 4) Sélection des malades en vue d'une étude.
-

INTRODUCTION

I - EVOLUTION de la TUBERCULOSE en FRANCE dans ces DERNIERES ANNEES.

" L'infection tuberculeuse a changé de visage, mais il s'en faut qu'on puisse actuellement envisager son éradication dans un proche avenir (si tant est qu'elle soit possible), malgré la puissance inespérée des moyens dont nous disposons". C'est par cette phrase pessimiste que le Pr. G. Brouet dépeint à la fin de l'année 1968, la situation de la maladie tuberculeuse en France.

En effet, les responsables de la lutte antituberculeuse, comme les médecins hospitaliers, signalent sans relâche la persistance du taux élevé de l'endémie tuberculeuse, qui place notre pays en position défavorable dans le classement européen. E. Bernard la situe en 1967 au 13ème rang (européen) pour la mortalité, avec un taux qui ne s'est abaissé, entre 1959 et 1968, que de 22 à 18 pour 100 000 habitants.

Comment expliquer cet état de fait?. La plupart des auteurs s'accordent pour mettre en cause : . d'une part, les difficultés rencontrées dans l'organisation de la lutte antituberculeuse.

. d'autre part, l'entretien de la contamination - par l'apport de travailleurs étrangers chez lesquels l'endémie tuberculeuse est importante.

- mais encore plus par la persistance de nombreuses tuberculoses pulmonaires chroniques, et surtout invétérées, souvent favorisées par l'alcoolisme et l'indiscipline des malades : " admirablement tolérées, pendant de nombreuses années grâce à un traitement initial abortif et à de brèves médications au cours des poussées, elles sont bacillifères en permanence, tout en permettant une vie sociale quasi normale ". (Oudet).

Il est donc primordial de lutter contre cette source de contamination d'autant plus grave qu'elle est responsable d'un nombre important de Résistances Primaires.

II - NECESSITE de DROGUES NOUVELLES.

C'est pourquoi le besoin a été ressenti, ces dernières années, de nouvelles drogues anti-tuberculeuses puissantes et qui ne suscitent pas de résistance croisée avec les drogues précédemment employées.

Depuis 1961, deux drogues ont fait l'objet de recherches intensives aux Etats-Unis : La capréomycine (CM) et l'éthambuthol (EMB). Celui-ci semblait particulièrement répondre aux exigences des chercheurs. Puis en 1965, Maggi et ses collaborateurs, en Italie, réalisèrent la synthèse de la rifampicine (AMP). Cette nouvelle drogue révéla rapidement sa grande efficacité.

III - INTRODUCTION de ces DROGUES à ANGERS.

Il était juste que les tuberculeux invétérés du Service de Pneumophtisiologie d'Angers bénéficient de ces nouvelles drogues, et que les résultats obtenus fassent l'objet d'une étude.

- L'ETHAMBUTOL (EMB) a été introduit à partir d'octobre 1967 (fourni par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris) .
- La CAPREOMYCINE (CM) nous a été fournie en petites quantités, par le Laboratoire Eli LILLY et par la pharmacie de l'Hôpital d'Angers, dès Avril 1968. Après arrêt des livraisons en Mai- Juin 1968, nous avons pu en disposer régulièrement, bien qu'en quantité restreinte, depuis Juillet 1968.
- La RIFAMPICINE (AMP) nous a été livrée très régulièrement à la même époque, Juillet-Août 1968, et nous n'avons jamais connu de difficultés d'approvisionnement.

IV - SELECTION des MALADES.

Nous avons retenu les observations de 35 malades dont les traitements ont été commencés pour la plupart pendant l'été 1968, arrêtant notre travail au 1er Octobre 1970.

Une enquête logique aurait dû comporter une randomisation entre plusieurs régimes thérapeutiques, l'un réunissant les 3 nouvelles drogues, les autres associant l'une des drogues nouvelles aux antituberculeux classiques.

Malheureusement, il est impossible de mener une telle enquête à l'échelle d'un Service hospitalier, car les malades atteints de tuberculose pulmonaire invétérée et acceptant de se soumettre à un essai thérapeutique rigoureux ne sont pas extrêmement nombreux. De plus, dans chaque cas, interviennent de très nombreux facteurs, en particulier les Résistances non seulement aux médicaments conventionnels, mais déjà aux médicaments nouveaux - et les Tolérances vis à vis de ces médicaments nouveaux. L'étude comparative de plusieurs régimes thérapeutiques intangibles conduirait donc à sortir de l'enquête un grand nombre de malades, tous ceux chez qui le régime thérapeutique tiré au sort n'aurait pu être appliqué strictement.

Les bases du travail que nous présentons sont tout à fait différentes. Nous étudions 36 malades dont la gravité du cas justifiait la prescription d'un régime thérapeutique à 3 drogues : Rifampicine, Ethambutol, Capréomycine; le critère essentiel étant la présence de bacilles dans les crachats - La plupart de ces malades ont en général suivi un traitement correct, car il s'agissait rarement de cas sociaux ou de grands éthyliques.

Nous conservons dans l'enquête ces 35 observations quelles que soient les vicissitudes du traitement qui ont pu nous amener à supprimer l'une des drogues avant la date prévue dans le protocole, ou, en revanche à prolonger la Capréomycine après le 6ème mois, si la résistance ou l'intolérance

jouait vis à vis de la Rifampicine ou de l'Ethambutol. Ce travail sans prétention scientifique, a pour seul objet d'apprécier ce qu'un traitement médical personnelisé, jouant pour le mieux de 3 drogues, Rifampicine, Ethambutol, Capréomycine, peut apporter aux formes les plus graves de la tuberculose pulmonaire.

CHAPITRE I

TUBERCULOSES INVETEREES TRAITÉES PAR RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL + CAPREOMYCINE

A)	Matériel et Méthodes	page	10
B)	Résultats.....	page	23
C)	Tolérance.....	page	31
D)	Modifications des régimes thérapeutiques ..	page	46
	en fonction des intolérances ou des		
	résistances constatées.		

A) MATERIEL et METHODES

35 malades, atteints de tuberculose pulmonaire invétérée et bacillifère, ont été traités.

Sexe La répartition est la suivante :

Hommes = 26

Femmes = 9

Age Toutes les tranches d'âge sont intéressées (Tab. I), avec un nombre presque égal de sujets de moins de 50 ans et de sujets de 50 ans et plus. La proportion élevée de malades encore jeunes est remarquable en regard de l'ancienneté de l'affection.

Ancienneté de la tuberculose.

L'ancienneté de la tuberculose (Tab.II) est souvent considérable. Dans la moitié des cas elle est égale ou supérieure à 10 ans.



Répartition selon l'âge (Tableau I).



Ancienneté de la maladie Tuberculeuse (Tableau II)

Aspects Cliniques

Tous les aspects cliniques des Tuberculoses invétérées sont représentés :

1)	Tuberculose pulmonaire chronique d'emblée	:	11
2)	Tuberculoses pulmonaires à poussées successives	:	17
	a) devenues chroniques	:	12
	b) rechutes encore récentes (moins d'un an)	:	5
3)	Tuberculoses pulmonaires de 1ère atteinte menaçant de passer à la chronicité	:	4
4)	Silicoses compliquées de tuberculose chronique	:	3
	TOTAL	:	35

Dans presque tous les cas, nous avons pu constater personnellement l'échec des médicaments tuberculostatiques connus en 1966. Dans 11 cas, l'Ethambuthol était employé depuis 6 mois en moyenne.

L'échec de ces traitements était particulièrement évident dans les tuberculoses pulmonaires irrémédiablement chroniques, qu'elles l'aient été d'emblée, qu'elles le soient devenues à l'occasion de la dernière poussée ou qu'il s'agisse de silicose compliquée de tuberculose pulmonaire invétérée, soit dans 27 cas sur 35.

Les 4 tuberculoses de première atteinte peuvent aussi être considérées comme invétérées devant l'échec radiologique et bactériologique au bout d'environ un an de traitement conduit dans notre Service ou en sanatorium.

Il en est de même de 3 des 5 rechutes datant de moins d'un an.

En revanche dans les 2 autres cas nous avons employé d'emblée les nouveaux médicaments, mais il s'agissait de rechutes itératives, au cours de tuberculoses anciennes (25 ans et 14 ans), l'une chez une femme de 29 ans dont la tuberculose avait débuté à 15 ans et qui avait passé plus de 5 ans en sanatorium..

Images Radiologiques

Les images radiologiques (Tab. III) confirment la gravité de ces tuberculoses. Les formes très étendues (plus des deux tiers d'un hémithorax) sont beaucoup plus fréquentes que les formes modérément étendues (du tiers aux deux tiers) et surtout que les formes peu étendues (moins du tiers). En fait, plus de la moitié de nos malades avaient une tuberculose bilatérale, étendue, très largement excavée, tandis que les formes unilatérales et peu étendues concernaient presque toujours une caverne invétérée, parfois de grande taille.

Bilatérales.....	24
Unilatérales.....	11
Très étendues.....	20
Modérément étendues.....	10
Peu étendues.....	5
Excavées.....	32
Non excavées.....	3

- IMAGES RADIOLOGIQUES - Tableau III

Constations Bactériologiques

N'ont été retenus pour cette étude que les cas où la bactériologie a été positive au moment de la mise en oeuvre du traitement.

Dans la plupart des cas (26 fois) l'homogénéisation et la culture ont été positives.

Parfois (5 fois) seule la culture a poussé. Si, dans 4 cas, la culture n'a pas poussé, l'évolution radio-clinique permet de rejeter l'hypothèse de bacilles non viables trouvés à l'examen optique.

La sensibilité "in vitro" a été testée par la méthode des proportions et les chiffres habituels ont été retenus comme proportion critique (tableau IV).

Notre surprise a été grande lorsque nous avons constaté que beaucoup de ces malades, chez qui la streptomycine, l'isoniazide, le PAS, l'éthionamide et bien d'autres drogues, avaient échoué, continuaient à cracher des bacilles sensibles (Tableau V et VI) :

. à l'isoniazide	: 12 fois
. à la streptomycine	: 18 fois
. à tous les antibiotiques	: 8 fois

.. Une résistance d'emblée à la rifampicine est noté 1 fois chez un malade qui avait reçu précédemment des perfusions veineuses de rifampicine SV (obs. 30).

.. Une résistance d'emblée à la capréomycine pour des bacilles résistant également à la Viomycine et à la streptomycine, mais sensible à la kamycine est retenue dans 1 cas, (obs. 18).

Malheureusement dans la seule observation où l'on notait une résistance des bacilles à la streptomycine et à la kamycine et une sen-

sibilité limite à la Viomycine, la sensibilité à la capréomycine n'a pas pu être testée.

.. Chez 3 malades déjà traités sans succès par l'ethambutol, la sensibilité à ce produit était limite (obs. 18 -22 - 23).

Plus précisément : dans l'un de ces cas, les bacilles, résistants à l'ethambutol lors d'un 1er test, étaient devenus sensibles à cette drogue lors d'un 2 ème test.

Proportions Critiques retenues (Tableau IV).

INH	2	10%	à	0,1	mcg/ml
		1%	à	0,2	
SM		10%	à	2	mcg/ml
		1%	à	4	
PAS		10%	à	0,25	mcg/ml
		1%	à	0,5	
		0,1%	à	1	
ETA	50 à	100 %	à	10	mcg/ml
		10 %	à	20	
		1 %	à	30	
KM	50 à	100 %	à	10	mcg/ml
		10 %	à	20	
		1 %	à	30	
CS	50 à	100 %	à	20	mcg/ml
		10 %	à	30	
		1 %	à	40	
VM	50 à	100 %	à	20	mcg/ml
		10 %	à	30	
		1 %	à	40	
CM		10 %	à	20	mcg/ml
		2%	à	30	
		1 %	à	40	
EMB		30 %	à	1	mcg/ml
		0,1 %	à	2	
		0,01 %	à	3	
AMP		0,1 %	à	30	mcg/ml
		0,01 %	à	40	

	INH	SM	PAS	ETA	KM	VM	CS	CM	EMB	AMP
Sensibilité	I2	I8	23	I9	25	26	22	24	22	24
Résistance	I7	11	6	8	3	1	5	1	0	1
				sensib. limite= 2		L = 1	L = 1		L = 3	

Résistance à 1 drogue6 cas
à 2 drogues.....7 cas
à 3 drogues 4 cas
à 4 drogues 3 cas
à 5 drogues 2 cas

Resistances à 1 ou plusieurs drogues

Tableau V

Tests de Sensibilité "in vitro" des Bacilles. Tableau VI

Nº	O	C	INH	SM	PAS	ETA	KM	VM	CS	CM	EMB	AMP
1	+	+	s	R	s	R	s	s	s	s	s	s
2	-	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
3	+	+	R	S	s	R	s	s	s	s	s	s
4	+	-	R	R	s	L	s	s	R	s	s	s
5	+	+	R	s	s	R	s	s	s	s	s	s
6	+	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
7	+	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
8	+	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
9	+	-	s	s	s	s	2	2	2	2	2	2
10	+	+	R	s	s	s	s	s	s	s	s	s
11	+	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
12	+	+	l	l	l	l	l	l	l	l	l	l
13	+	+	s	s	s	s	s	s	s	2	2	2
14	+	+	R	s	s	R	s	s	s	2	2	2
15	+	+	R	R	R	R	s	s	L	s	s	s
16	-	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
17	+	+	R	s	R	s	s	s	s	s	1	s
18	+	-	s	R	s	R	s	R	R	RI	LII	s
19	+	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
20	+	+	R	s	s	s	R	s	R	s	s	s
21	+	+	R	s	s	s	s	s	s	2	2	2
22	+	+	R	R	s	R	s	s	s	s	LII	s
23	-	+	s	R	s	s	s	s	s	s	LII	s
24	+	+	R	R	R	s	s	s	s	s	s	s
25	+	+	R	R	R	R	s	s	s	s	s	s
26	+	-	s	s	s	s	R	s	s	s	s	s
27	-	+	s	s	s	s	R	s	s	s	s	s
28	+	+	R	R	s	s	s	s	s	s	s	s
29	+	+	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
30	+	+	R	R	R	R	s	s	R	s	s	R
31	+	+				(1)						
32	+	+	R	s	s	s	s	s	s	s	s	s
33	+	+	R	R	s	s	s	s	s	s	s	s
34	-	+	R	s	s	s	s	s	s	s	s	s
35	+	+	R	R	R	L	R	L	R	2	2	2

Légende :

1 = ininterprétable

2 = non testés

R I = Résistance primaire

R II = Résistance secondaire

L = Sensibilité limite

Associations Morbides

Les associations morbides sont nombreuses et fréquentes, comme l'indique le tableau ci-dessous (tableau VII), On remarque toutefois que l'éthylisme est moins souvent présent que l'on aurait pu le supposer, non seulement parce que nous n'avons pas osé donner la refam-picine à des sujets ayant des antécédents de cirrhose décompensée, mais aussi parce que les grands alcooliques tuberculeux ont une survie courte.

Associations morbides Tuberculeuses. (Tableau VII)

- Tuberculose bronchique	1
- Fistule bronchique.....	2
- Tuberculose rénale.....	4
- Coxalgie.....	1
- Adénopathie cervicale.....	1

Association morbides non Tuberculeuses

- Gastrectomie pour ulcère.....	3
- Diabète.....	1
- Pancréatite.....	2
- Asthme.....	1
- Bronchite chronique	1
- Lithiase rénale.....	2
- Cachexie.....	6
- Ethylisme.....	9
- Cirrhose.....	4
- Spondylarthrite ankylosante	1
- Psychopathie.....	2
- Névrite optique rétro - bulbaire.....	1
- Dyschromatopsie congénitale.....	1
- Autre syndrome neurologique.....	1
- Hypoacousie - surdité.....	7
- Anémie.....	2
- Thrombopénie.....	1

Intervention chirurgicale avant Traitement

- Collapsoth�rapie.....	3
- Thoracoplastie.....	2
- Exérèse.....	2
- Sp�lectomie.....	1

Surveillance

Le principe d'une hospitalisation de 3 mois a été retenu. Il a été appliqué avec beaucoup de souplesse, car l'expérience nous a appris que ces vieux tuberculeux sont particulièrement hostiles aux séjours prolongés dans les établissements de cure, mais qu'ils prennent fort bien leurs médicaments lorsque l'on a réussi à leur en faire comprendre la nécessité.

Par la suite, le traitement a presque toujours été poursuivi en cure ambulatoire. Quelques malades ont été hospitalisés plus de 3 mois.

La surveillance du traitement a souvent exigé une réhospitalisation de 24 ou 48 heures pour faire plus commodément les examens complémentaires. Cette surveillance a été particulièrement rigoureuse, tant en ce qui concerne l'évolution de la tuberculose que le dépistage des accidents thérapeutiques. En voici les principaux éléments :

- 1 - Téléradiographie du thorax, chaque mois,
- 2 - tomographies tous les 3 mois,
- 3 - examen bactériologique sur crachats ou liquide de tubage, par homogénéisation et culture, chaque mois,
- 4- étude de sensibilité "in vitro", par la méthode des proportions, au début du traitement et en cas d'échec bactériologique après le 3ème mois,
- 5 - examens biologiques courants : vitesse de sédimentation, hémogramme, glycémie, tous les mois,

- 6 - étude complète des fonctions hépatiques, rénales, oculaire et auditive, tous les mois,
- 7 - en outre, dosage de l'urée sanguine, de la bilirubinémie, des transaminases sériques, analyse d'urines, toutes les semaines pendant le 1er mois, tous les 15 jours les 2 mois suivants.

Traitement Médicamenteux

En principe, le traitement a duré un an et le schéma thérapeutique suivant a été retenu :

- Rifampicine, 600 mg, en une prise, en présence de l'infirmière, chaque matin à 10 H 30.
- Ethambutol, à raison de 25 mg/kg/j. en une prise le matin, au petit déjeuner, pendant 2 mois, et de 15 mg/kg/j. ensuite.
- Capréomycine, à raison d'une injection intra-musculaire de 1 g. chaque jour les 3 premiers mois et un jour sur 2 les 3 mois suivants.
- Les 6 derniers mois, le traitement est poursuivi par l'éthambutol et la rifampicine.

Chaque cas ayant fait l'objet d'une surveillance particulièrement attentive, des modifications ont souvent été apportées à ce schéma en fonction de problèmes individuels de tolérance ou de résistance. Les changements de régime thérapeutique seront détaillés lors de l'étude des résultats. (Tableau VIII).

Posologies (en mg/ kg de poids)

Tableau VIII.

Nº	AMP	CM	EMB
1	I7	2I	20
2	9	I5	23
3	8	I3	I3 puis IO
4	8	I4	I4
5	8	I3	I6
6	I3	20	I5
7	I2	2I	2I
8	IO	I6	I6
9	I7	25	0
IO	I2	20	25
II	I3	22	I6
I2	II	I8	I8
I3	0	I6	I6
I4	I2	I8	I8
I5	I2	20	I5
I6	I3	II	22
I7	I2	20	I5
I8	IO	I5	23
I9	I3	22	22
20	II	25	I9
2I	I3	2I	2I
22	IO	I7	I7
23	8	I4	20
24	I3	22	22
25	IO	I6	20
26	IO	I6	20
27	7,5	I2	I5
28	I2	I3	I6
29	I2	20	20
30	IO	I6	20
3I	8 puis I3	I4	I4
32	II puis 5	I9	I9
33	IO	I6	I6
34	IO	I7	I7
35	II	I2	I8

B) RESULTATS

On envisagera successivement :

Les résultats cliniques, bactériologiques et radiologiques pour l'ensemble des malades traités, quelles que soient les modifications qui ont pu être apportées au schéma thérapeutique initial.

la tolérance du traitement et les accidents observés.

les modifications des régimes thérapeutiques en fonction des intolérances ou des résistances constatées.

I - RESULTATS CLINIQUES

Tous les malades ont tiré un bénéfice évident du traitement bien que, dans certains cas, une intolérance médicamenteuse ait pu entraîner quelques symptômes généraux transitoires. (tableau IX

a - Etat Général

Si la plupart des malades ont retrouvé des forces et un excellent appétit avec prise de poids de 1 à 4 kg, il n'y a jamais eu de gain pondéral considérable contrairement à ce que l'on observe souvent dans les autres formes de tuberculoses. Ceci s'explique sans doute par l'ancienneté de la maladie et son retentissement sur la nutrition et la fonction respiratoire.

b - Symptômes fonctionnels

Presque toujours, la toux disparaît et l'expectoration se tarit ou se réduit. Plus surprenante est l'action sur la dyspnée.

16 de nos 36 malades étaient de grands ou de très grands dyspnéïques, incapables du moindre effort, ou en proie à de violentes crises d'étouffement, parfois même à une dyspnée continue. Dans les semaines ou mois qui ont précédé l'application du traitement, plusieurs ont été en menace de détresse ; l'un d'eux a même séjourné plusieurs fois dans le service de réanimation. Or, dans 14 cas sur 16, l'amélioration de la dyspnée a été frappante, parfois même spectaculaire. Les deux seuls malades dont la dyspnée n'a pas bénéficié du traitement étaient atteints de silicose, mais un autre silicotique a été très franchement amélioré.

Si l'amélioration subjective a souvent été considérable, il a été difficile de la mesurer par l'exploration fonctionnelle. Dans les cas les plus graves, la spirométrie n'était pas possible en début de traitement et le dosage des gaz du sang artériel n'a pas été surveillé avec une périodicité autorisant des conclusions précises. A partir du moment où les volumes spirométriques ont été mesurés, les gains enregistrés ont toujours été très modestes.

c - Association morbides

Les associations morbides tuberculeuses ont été très heureusement influencées. La rapidité avec laquelle les tuberculoses bronchiques, les tuberculoses rénales, la coxalgie ont guéri a été étonnante. Nous avons même eu la surprise de voir une fistule bronchique après pneumonectomie se fermer très rapidement tandis que le pyothorax s'éclaircissait.

		Avant traitement	Après 90 jours
Etat Général	Bon	16	27
	Moyen	11	8
	Très mauvais	8	0
Fièvre		3	0
Dyspnée		16	Amélioration: - franche 9 - légère 5 - échec 2
Asthme		1	0
Vitesse de sédimentation(15 mm à la 1 ^è h.)		23	16

Résultats cliniques (35 malades)

(tableau IX)

II - RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

(Tableau X)

Tous les malades avaient des bacilles dans les crachats à l'homogénéisation ou à la culture lorsque le traitement a été institué.

Le tableau ci-dessous indique les délais de négativation . Contrairement à ce que l'on observe dans les tuberculoses récentes, il y a un parallélisme étroit entre les examens optiques et les cultures. On peut même remarquer que les examens optiques se négativent un peu plus vite que les cultures.

Passé le 120ème jour, tous les malades sont négatifs à l'homogénéisation et à la culture, sauf un, seul échec bactériologique.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Avant	0	+	--	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
traitement	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Date de	0	30j.	30	60	30	90	30	30	30	60	30	90	30	30		90	30
négati- vation	C	30j.60	30		60	90	90	30	30	30	30	30	120	30		90	

Emission
bacillaire

8m.

Durée de sur-
veillance
bactériologi-
que

90j 180j 90j 18m 11m 5m 12m 16m 12m 18m 17m 22m 18m 18m 12m 11m 17m

Durée du
traitement

12m 180j 90j 18m 11m 7m 12m 13m 12m 18m 17m 22m 18m 18m 12m 11m 17m

	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Avant	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-
traitement	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Date de	0	60j	30j	90j	30j	30j	-	90j	30j	30j	-	-	-	30j	120j	30j	60j	-
négati- vation	C	90	60	150	60	30	-	90	30	-	180	30	90	60	30	60	90	90
Emission bacillaire	120 --j.													90 j. 22m				

Durée de sur-
veillance
bactériolo-
gique

11m 15m 150j 15m 13m 8m 10m 18m 14m 12m 14m 12m 11m 22m 18m 20m 14m 15m

Durée du
traitement

11m 15m 180j 15m 13m 8m 10m 18m 12m 12m 14m 12m 16m 18m 18m 117m 14m 15m

Résultats Bactériologiques. (tableau X)

La Surveillance pendant la fin du Traitement des 34 succès bactériologiques retiennent 2 fois une émission bacillaire, l'une au 4ème mois, l'autre au 8ème mois, observées à l'homogénéisation, mais dans ces 2 cas la culture n'a pas poussé et les contrôles ultérieurs répétés plusieurs jours de suite, sont demeurés négatifs. (obs. 5 et 19)

Le seul échec bactériologique (obs. 30) concerne un malade atteint de silicose, compliquée de tuberculose pulmonaire invétérée, ayant fait l'objet d'innombrables traitements, notamment par des perfusions veineuses de Rifamycine S.V. Les bacilles isolés au début du traitement étaient sensibles à la capréomycine et à l'ethambutol, mais résistants à la Rifampicine. Ce malade a été négativé à l'homogénéisation et à la culture au 60ème jour. Quelques colonies ont poussé au 90ème jour. Par la suite, de mois en mois, la richesse des cultures a augmenté et l'étude des sensibilités in vitro a montré que, dès le 8ème mois, les bacilles avaient acquis une résistance vis-à-vis de l'éthambutol et de la capréomycine.

La surveillance après l'arrêt du traitement a été effectuée chez 4 malades avec un recul de 2 à 4 mois (obs. 8 - 26 - 31 - 33).

. Une rechute est survenue chez un malade (obs. 31), porteur d'une tuberculose excavée très étendue, traitée sans succès par les antituberculeux classiques; une tuberculose rénale antérieure avait fait l'objet d'un traitement assez bref. L'antibiogramme avant traitement était ininterprétable. La négativation des cultures a été obtenue dès le 1er mois, toute émission bacillaire a cessé au 5ème mois. La capréomycine a été poursuivie 13 mois, et le traitement a été interrompu au 18ème mois, soit 17 mois après la négativation des cultures. Quatre mois plus tard, l'examen optique et les cultures sont à nouveau devenus positifs. Cet examen est trop récent pour nous permettre de connaître le résultat de l'étude de la sensibilité in vitro des bacilles.

La surveillance bactériologique n'a pas été poursuivie chez 3 autres malades, au delà de 3 à 6 mois, (obs. 1 - 20 - 6). Deux d'entre eux ne sont pas revenus dans le service; le troisième a été admis en hôpital psychiatrique pour troubles psychiques importants et le traitement a dû être interrompu au 7ème mois.

La surveillance a été effectuée pendant au moins 1 an dans la plupart des cas, parfois plus de 18 mois comme l'indique le tableau ci-dessous :

(	-	moins d'un an.....	6 cas
(	-	12 à 18 mois.....	16 cas
(	-	18 mois et plus.....	9 cas

III - RESULTATS RADIOLOGIQUES

Il est toujours plus difficile d'apprécier les résultats radiologiques que les résultats bactériologiques au cours de ces tuberculoses extrêmement anciennes.

Il est tout de même remarquable d'avoir obtenu ici, dans la moitié des cas environ, un nettoyage complet ou des progrès très importants ou importants.

Inutile de rappeler que dans 4 des 5 cas où l'image ne s'est pas modifiée, il y a eu négativation bactériologique :

-	
(- Régression totale.....	2
(- Régression importante ou très importante.....	I6
(- Régression modérée ou discrète.....	I2
(- absence de régression.....	5

Il convient de mentionner à part les résultats radiologiques en cas de silicose ou de tuberculome:

L'un de nos 3 silicotiques a présenté une amélioration radiologique remarquable, confirmée par la fermeture totale des cavités au 6ème mois. Par contre il n'y a pas eu d'amélioration dans les 2 autres cas. L'amélioration obtenue dans notre seul cas de tuberculome excavé est restée modérée et s'est limitée, après I4 mois de traitement à un amincissement de la paroi de la cavité creusée dans le tuberculome

C) TOLERANCE

La surveillance très stricte des traitements associant rifampicine-éthambutol - capréomycine nous a permis de déceler d'assez nombreux incidents, et selon toute vraisemblance, d'en limiter les conséquences, car nous n'avons jamais eu à déplorer d'accidents graves ou de séquelles.

En voici l'inventaire:

A) Certains n'ont été que des incidents mineurs ou de moindre gravité

Chez une malade particulièrement maigre, chaque injection de capréomycine était suivie d'une intense réaction locale qui a fait cesser le traitement à la fin du 4ème mois.

Chez deux malades sont survenus des métrorragies dont la relation avec le traitement n'a pas été établie avec certitude.

Un malade a souffert de diarrhée probablement liée à la prise de rifampicine, car l'arrêt momentané a fait cesser à deux reprises, la diarrhée; la récurrence a été prévenue par l'administration de ferments lactiques.

Un malade a présenté au 10ème mois une éruption urticarienne.

Un accident plus notable, mais probablement sans rapport avec le traitement, a été noté: une phlébite au 5ème mois, chez un cirrhotique.

Deux autres malades ont présenté aux 6ème et 9ème mois de traitement, des épisodes de vomissements et d'anorexie avec douleurs épigastriques. Le bilan biologique était normal dans les 2 cas. Chez l'une des malades, la palpation abdominale provoquait une douleur au point de Murphy; l'AMP a été interrompu. Chez l'autre malade, elle a été poursuivie sans incident en réduisant la posologie de moitié (5 mg/kg/j).

B) Anomalies hématologiques

Une éosinophilie importance (10 %) et d'ailleurs transitoire n'a été observée qu'une seule fois.

Une leucopénie est notée 7 fois. Le plus souvent elle est restée modérée (comprise entre 2400 et 4000 GB/mm³) et transitoire, observée dès le 30ème jour, maximum au 60ème jour, se réparant ensuite. Dans un cas, elle a été plus tardive (6ème mois). Dans un autre cas, elle a été plus durable. Une seule fois, la leucopénie a été très importante et a duré pendant tout le traitement (1800 au 6ème mois, lors de l'arrêt de la capréomycine : 3000 au 12ème mois, lors de l'arrêt de la rifampicine et de l'éthambutol : 3900, 3 mois plus tard).

Le mécanisme de cette leucopénie n'a pas été élucidé. Il s'agit toujours d'une leucopénie globale et non d'une ~~leucopénie~~ leucopénie. Lorsque le myélogramme est pratiqué, celui-ci est normal. La drogue responsable n'est sans doute pas la capréomycine, car l'arrêt de ce produit n'est pas suivi d'une réparation immédiate de la leucopénie. En outre, nous avons observé des leucopénies analogues dans des tuberculoses invétérées soumises à des régimes thérapeutiques sans capréomycine. La seule drogue présente dans tous les cas est l'éthambutol.

Peut-être convient-il d'en rapprocher 2 cas de pancytopénie, observés avant traitement chez de grands dénutris. La pancytopénie s'est aggravée au début du traitement. Dans un cas elle a fini par se réparer, malgré la poursuite des drogues. Dans l'autre cas, elle a subi des alternatives d'amélioration et de rémission. Finalement le traitement a été interrompu à la fin du 7ème mois, pour troubles psychiques, probablement sans rapport avec le traitement, mais suffisamment graves pour entraîner l'admission à l'hôpital psychiatrique.

(voir tableau XII)

	Avant	30 è j.	60è j.	90è j.	120è j.	150è J.	180è j
Obs.6	GB 6 000		2 600	5 200	5 000	4 200	
	GR 2 850 000		3 450 000	4 000 000	4 050 000	4 200 000	

Pancytopenies

	Avant	30è j.	60è j.	90è j.	120è j.	150è j.	
Nº3	5 500	3 100	4 000	3 000			
Nº5	7 400	4 800	4 800	-	3 200	4 400	
Nº7	5600-23600	5 000	4 000	6 000	5 400	5 200	
Nº8	4 200	2 800	2 400	3 800			
Nº16	4 400	3 200	2 600	2 200			
Nº33	6 400	6 400	8 400	6 600	6 000	2 800	270 j.= 3 600

Leucopénies

(tableau XII)

C) Accidents oculaires

Dans un cas, (obs. 9) l'éthambutol n'a pas été employé, car l'examen effectué avant traitement a mis en évidence une névrite optique rétro-bulbaire probablement éthylique.

Par contre, la tolérance a été excellente chez deux autres malades porteurs : l'un d'une dyschromatopsie probablement congénitale (obs. 18) à qui l'éthambutol a été administré à la dose de 18 mg/kg/j, pendant 19 mois, et de 9 mg/kg/j. par la suite; l'autre d'une névrite optique rétro-bulbaire chez un éthylique (obs. 23) traité par l'éthambutol à la dose de 23 mg/kg/j. pendant 1 an.

Parmi les 34 malades qui ont reçu de l'éthambutol, cette drogue a dû être cessée une fois (obs. 24) à la fin du 7ème mois, pour baisse subite et importante de l'acuité visuelle, accompagnée d'une dyschromatopsie. Bien qu'il n'y ait pas eu de modification caractéristique du champ visuel, il a semblé prudent de considérer cet accident comme d'origine toxique. A ce moment le malade recevait 1 g. d'éthambutol chaque jour. Il y avait eu une erreur dans le calcul de la posologie au moment de la réduction des doses, car rapporté à son poids, le malade recevait alors 20 mg/kg/j.. En outre, l'accident a pu être favorisé par une néphropathie survenue au 60ème jour de traitement (tableau XIII).

D) Accidents cochléo-vestibulaires

Les symptômes subjectifs ne méritent guère d'être mentionnés. Si quelques malades ont signalé de légers vertiges ou de minimes bourdonnements d'oreille, ces troubles ont été tellement discrets et transitoires que nous ne leur avons pas accordé de signification précise.

Les seules anomalies certaines ont été décelées par l'audiogramme.

Cet examen a pu être renouvelé régulièrement chez 29 des 35 malades. Ainsi qu'il fallait s'y attendre, chez ces sujets qui avaient tous reçu de longues cures de streptomycine, et parfois de la kanamycine ou de la viomycine, l'audiogramme initial était très souvent perturbé, (24/31) avec parfois des altérations considérables. Néanmoins, les aggravations de l'audiogramme ont été rares.

Chez les malades traités 6 mois, selon notre schéma, nous relevons :
(tableau XIV)

- au 120^{ème} jour : 2 aggravations
- du 120^{ème} jour au 180^{ème} J. : 1 aggravation

chez un sujet à l'audiogramme initialement normal.

Parmi les malades traités plus longtemps, (maximum 16 mois) 4 aggravations supplémentaires sont observées.

Ces aggravations ont toujours été fort discrètes, et parfois à la limite de la sensibilité de la méthode. Le plus souvent, elles ont concerné une seule fréquence, avec une perte d'audition de 10 à 20 décibels.

	Avant Traitement	4ème mois	5ème mois	6ème mois	7ème mois	Après arrêt EMB 11ème mois
Signes Subjectifs	-	-	-	-	Baisse subjective de l'ac. visuelle importante	
Acuité OD visuel	6/10 après correction	Inchangé	Inchangé	4/10 (correction)		3/10
le OG	9/10			2/10		7/10
Champ visuel périphérique et central	-	Normal	-	-	Champ visuel périphérique: N Scotome central	Scotome Central œil droit
Vision des couleurs	Normale	Normale	Normale	NULLE		Deutéranopie (axe rouge-vert).
Fond d'œil OG	-	Normaux	Normaux	(discrète cataracte œil D & G)	Electro-rétinogramme = N	Normal

(E M B) Posologie = 20 mg/kg/j.

Accident oculaire (obs. 24)

(Tableau XIII)

En début de traitement	Audition normale	Hypoacousie-Surdité	Examen non vérifié
	7 cas	24 (H: 10 s: 14)	4
Aggravations			
après 3-4 mois	1	1	2 parmi
5 mois		1	les malades
7 mois		1	perturbés
9 mois		2	
1 an	1	0	
	2	5	6

Aggravations en cours de Traitement

(Tableau XIV)

E) Incidents et accidents hépatiques.

Les accidents semblent pouvoir être attribués à la rifampicine, car ils ont les caractères des hépatites ou des ictères dûs à cette drogue.

Dans un certain nombre de cas, on observe en début de traitement, des modifications des tests hépatiques ou des troubles digestifs transitoires, régressant malgré la poursuite de ce traitement.

Une observation clinique (N°9) mérite d'être mentionnée : c'est l'apparition, chez un éthylique atteint de cirrhose débutante, d'une hépatomégallie pure, mais transitoire au début du traitement, (administré à la dose de 17mg/kg/j.).

Dans 3 cas, la rifampicine a dû être interrompue avant la fin du 2ème mois. Il s'est agi une fois (N° 10) d'un ictère cytolytique nettement caractérisé, et deux fois de troubles dyspeptiques majeurs avec importante cytolyse, mais sans ictère. Dans l'une des formes les plus frustes, nous avons trouvé des lésions hépatiques discrètes, mais incontestables, à la fonction biopsie hépatique (obs. 28). (Tableau XV)

Dans 1 autre cas, un accident hépatique est survenu en fin de traitement, tandis que le succès thérapeutique était éclatant. L'arrêt du traitement a pu être décidé, sans appréhension, à la fin du 11ème mois (obs. 17) pour un ictère franc de type mixte (tableau ci-dessous) :

N°	Date	Tare antécédent	Signes : fonct.	Bilir.	SGOT	SGPT	AMP
I7	0 j.	Gastrectomie	-	N	N	N	I2 mg/kg/j.
11 m.	Zona		Anorexie	60 mg/l	I40 UK	II5 UK	

L'évolution a été régressive pour tous les cas, dans les semaines qui suivirent l'arrêt de la rifampicine. Nous avons appris par ailleurs, que l'un des malades avait été hospitalisé dans un autre Service pour un nouvel ictère, apparu au 14ème mois, alors qu'il poursuivait son traitement antituberculeux par EMB et surtout isoniazide et prothionamide.

Il n'y a pas de séquelles hépatiques apparentes chez ces malades.

Les tares antérieures ne jouent sans doute ici qu'un rôle mineur. Un seul de ces 5 malades était un éthylique. Une autre souffrait de lithiase biliaire avec pancréatite, mais l'exploration radio-chirurgicale de la voie biliaire principale n'a pas montré de calcul du cholédoque. Un troisième malade, dans les 15 jours précédant l'apparition de l'ictère venait de présenter un zona ophtalmique. On peut ajouter que dans un cas, la capréomycine avait été interrompue 10 jours plus tôt, pour des altérations mineures des fonctions rénales.

Il est difficile de juger du rôle des drogues associées, car un seul malade avait reçu de l'isoniazide, et ce, pendant 11 mois.

N°	Date	Antécédents tare	Signes fontion.	Bilirub. totale	SGOT	SGPT	Traitement associé	AMP
10	0j.	Ethyle	—	3,5 mg/l	20 UK	10 UK	EMB	12 mg/kg/j
	30j.		+	id.	id.	id.		
	60j.		++	40	215	170		60 j.
	67j.		Régres.	-	-	-		
	14 m.			2è ictère				PTA-INH
23	0j.	-	-	8 mg/L	45 UK	115 UK	CM	12 mg/kg/j
	7j.	-	+	4	42	66	EMB	
	15j.		+	5	18	35		
	21j.		+	4,5	30	45		
	45j.	hépatite	+	—	125	280		45 j.
	90j.		—	5	188	45		
	120j.		—	—	18	35		
32	0j.	lithiase biliaire pancréatite	—	7 mg/l	64	48	EMB CM	10mg/kg/j
	8j.		douleurs	10	52	42		12 j.
	30j.		++	6	147	160		30 j.
				élévation amylasémie				interven- tion

Accidents hépatiques Précoces

F) Accidents rénaux

Les accidents rénaux de la capréomycine ayant fait l'objet de nombreuses publications à l'étranger, nous nous sommes particulièrement attachés à la surveillance des fonctions rénales.

Lorsque l'on utilise une drogue dont la tolérance est encore mal connue, une extrême prudence est de règle. Cette attitude nous a conduit à interrompre les injections de capréomycine dans 5 cas, devant les modifications des tests rénaux indiqués sur le tableau XVI.

Cette attitude était certainement injustifiée dans un cas (obs. 28) où il n'y avait pas d'insuffisance rénale, tandis que l'hématurie et la leucocyturie ont été expliquées ultérieurement par une lithiase découverte à l'urographie. Il est probable que le traitement aurait pu être poursuivi dans un autre cas (obs. 17) où l'azotémie pouvait être expliquée par un hypercatabolisme chez un grand dénutri. Dans 2 cas (obs. 6 et 10) les modifications des tests étaient certaines, bien que fort discrètes.

En revanche, une néphropathie était indiscutable dans le 5^e cas (obs. 24). Les test rénaux sont redevenus normaux dans les deux mois qui ont suivi l'arrêt de la capréomycine.

La 6^{ème} observation mentionnée sur ce tableau (obs. 22) concerne une femme chez qui l'emploi de la capréomycine était rendu impérieux par une résistance partielle à l'éthambutol. Malgré des modifications notables du test d'Addis, nous avons décidé de poursuivre la capréomycine au delà du 6^{ème} mois, mais ce produit a été interrompu deux mois plus tard, devant une élévation de l'urée sanguine, constatée en dehors de notre surveillance.

	Age	Date	Sang		Cléar. Créat.	H/mn	Urines	
			Urée g/l	Créat. mg/l	ml/mn		L/mn	Cyl.
Obs. 6	43	20è j	0,56	14	39	500	500	0
Obs. 10	54	45è j	0,24	15	30 (?)	1200	1800	480
Obs. 17	69	30è j	0,63	10	Pertes urines	500	500	0
Obs. 24	60	60è j	1,07	39	11	1200	2400	rare
Obs. 28	35	120è j	0,35	10	98	1400	8400	0
Obs. 22	45	180è j pas d'arrêt	0,42	8	77	1000	4000	rare

Arrêt de la capréomycine pour modification des test rénaux

(Tableau XVI)

Dans d'autres cas, le traitement a été poursuivi (tableau XVII), malgré de discrètes modifications des tests rénaux, concernant particulièrement la créatininémie. Celle-ci a atteint son chiffre le plus élevé le 30ème jour (obs. 16) ou le 90ème jour (obs. 30) tandis que la capréomycine était administrée à raison d'une injection quotidienne d'1 g. La créatininémie est redevenue normale ultérieurement, avec une posologie réduite, 1g de capréomycine un jour sur deux.

Dans 5 cas, la capréomycine a été administrée pendant un an ou plus en raison d'une intolérance ou d'une résistance vis à vis de la rifampicine ou de l'éthambutol. Habituellement, la posologie de la capréomycine a été réduite à partir du 4ème mois selon notre schéma habituel. Le tableau XVIII indique le résultat des test rénaux en fin de traitement. Ils sont normaux sauf dans un cas (obs. 30) où la créatininémie s'est élevée à 14 mg/l au 16ème mois de traitement chez un malade qui avait déjà eu une élévation de la créatininémie au 3ème mois de traitement, suivie d'une stabilisation des chiffres entre 11 et 9 mg/l. Il semble donc que l'on peut faire sans inconvénient des traitements très prolongés par la capréomycine, du moins à raison de trois injections par semaine.

		Sang		Cléar. Créat. ml/mn	Urines		
Date		Uréa mg/l	Créat. mg/l		H/mn	L/mn	Cyl.
Obs. 16	0	0,22	7	59	500	1600	0
	30 j	0,13	16	34	500	500	0
	60 j	0,18	11	47	500	2000	0
	90 j	0,18	13	40	500	900	0
	270 j	0,30	8	74	550	1200	
Obs. 30	0	0,24	9	90	500	500	0
	30 j	0,28	14	46	2000	1300	0
	90 j	0,27	17	32	500	600	200
	150 j	0,24	11	61	500	500	0
	270 j	0,30	10	56	500	1300	0

(Tableau XVII) Evolution de tests perturbés après réduction de la posologie (au 90 j)

			Sang		Cléar. Créat. ml/mn	Urines		
Date			Uréa mg/l	Créat. mg/l		H/mn	L/mn	Cyl.
Obs. 13	12 mois	0,23	7	87	500	500	0	
Obs. 30	16 mois	0,30	14	49	500	500	0	
Obs. 32	13 mois	0,41	10	59	500	2000	0	
Obs. 33	12 mois	0,24	8	108	600	500	0	
Obs. 35	15 mois	0,16	6	79	500	500	0	

(Tableau XVIII) Tests rénaux après 12 à 16 mois de capréomycine

D) MODIFICATIONS des REGIMES THERAPEUTHIQUES

Dans de nombreux cas, le régime thérapeutique a dû être modifié en fonction des intolérances rencontrées ou du résultat de l'étude de la sensibilité in vitro que le laboratoire de bactériologie nous a généralement donnés vers le 90ème jour.

Le tableau XIX donne le détail des quatre observations où la sensibilité des bacilles était émoussée vis-à-vis d'un ou deux antibiotiques retenus dans notre schéma thérapeutique. On remarque que le seul échec bactériologique concerne le seul cas de résistance d'emblée à la rifampicine. On remarque aussi que les trois autres cas sont des succès.

Dans les 31 autres cas, le régime thérapeutique a été modifié 9 fois, 8 pour intolérance, 1 pour indiscipline (tableau XX).

A) Pour Intolérance :

- l'un des 3 antibiotiques a dû être interrompu chez 5 malades. Le traitement a été poursuivi par les deux autres antibiotiques, actifs in vitro :

- a) La capréomycine a été arrêtée 3 fois, remplacée 2 fois par l'isoniazide (actif in vitro dans 1 cas, non testé dans l'autre cas).
- b) l'éthambutol a été arrêté et remplacé, dans 1 cas, par le prothionamide (actif in vitro).

Dans ces 4 cas, la négativation a été obtenue en 1 à 3 mois.

- c) Dans le 5ème cas : la rifampicine a été remplacée dès le 30ème jour par l'isoniazide; la négativation totale et stable a été obtenue au 60ème jour, alors que les bacilles étaient INH - résistants, et qu'un précédent

traitement à base d'éthambutol avait échoué (les bacilles étaient sensibles in vitro à cette drogue).

- Chez un autre malade, le succès bactériologique a été obtenu malgré l'arrêt de 2 drogues : la capréomycine a été remplacée au 60ème jour par l'isoniazide (mais celui-ci s'est révélé inefficace in vitro). Les examens bactériologiques étaient négatifs au 90ème jour, et le sont restés après l'arrêt de l'éthambutol au 7ème mois. Le traitement a été poursuivi par rifampicine et prothionamide avec un bon résultat.

- Enfin, deux autres fois, nous avons dû interrompre, non seulement la capréomycine, mais aussi la rifampicine elle-même, dans les premiers mois du traitement :

. Un malade, dans un état général effroyable, présentait une tuberculose très étendue, excavée. L'échec du traitement classique avait amené la substitution des nouveaux antibiotiques. Dès le 30ème jour, les cultures étaient stériles; mais l'arrêt de la capréomycine s'est imposé au 50ème jour, celui de la rifampicine au 60ème jour. Le traitement a donc été poursuivi par l'éthambutol auquel ont été associés isoniazide et prothionamide (efficaces in vitro). Après 18 mois de traitement, on pouvait constater un état général excellent, un nettoyage important des lésions radiologiques, tandis que les examens bactériologiques restaient négatifs.

. L'autre cas était moins impressionnant : il s'agissait d'une tuberculose modérément étendue, sans retentissement sur l'état général. Un traitement classique prolongé, puis l'éthambutol, avaient permis une amélioration certaine; mais une rechute avait entraîné l'adjonction de rifampicine et capréomycine; le 30ème jour, les bacilles disparaissaient des cultures. L'interruption de la capréomycine s'est imposée

au 45ème jour, puis celle de la rifampicine au 120ème jour, remplacées par prothionamide et isoniazide; or, parmi les 3 drogues, l'une avait échoué partiellement lors d'un traitement antérieur (EMB), l'autre était inefficace in vitro (INH). Cependant le traitement a été poursuivi avec succès pendant 14 mois : l'amélioration radiologique a été modérée; mais les examens bactériologiques sont restés négatifs.

En conclusion il est difficile de juger de l'efficacité de l'une ou l'autre drogue dans ces cas, étant donné la brièveté de leur utilisation. Cependant, dans ces 2 cas, les cultures étaient négativées avant l'arrêt de la capréomycine, et surtout de la rifampicine. Il est logique de penser qu'un traitement, même court, par la rifampicine, a pu suffire à renverser une situation difficile et que l'utilisation des antibiotiques de relai a permis de conserver et de compléter le bénéfice acquis.

Dans ces 9 cas, il est remarquable d'avoir obtenu un succès, notamment dans les 3 cas où la rifampicine a été rapidement interrompue, et dans le cas où la capréomycine a pris la place de l'éthambutol, contre-indiqué par l'état oculaire du malade.

B) Pour Indiscipline.

Dans cette dernière observation, la tuberculose apparue 20 ans auparavant, résistait depuis 10 ans, malgré le traitement chirurgical et l'emploi de tous les antituberculeux, notamment l'éthambutol. Elle avait confiné au lit ce malade cachectique, insuffisant respiratoire, à l'expectoration riche en bacilles. La négativation bactériologique a été obtenue au 5ème mois, mais l'amélioration clinique a été telle que le malade a quitté le sanatorium où il poursuivait son traitement. Le succès obtenu par la rifampicine et la capréomycine aurait pu être brillant sans l'indiscipline du malade.

Estimant que la capréomycine était particulièrement indiquée dans

les tuberculoses exceptionnellement graves, ou surtout en cas de résistance ou d'intolérance vis-à-vis de la rifampicine ou de l'éthambutol, nous avons été amenés 9 fois à prolonger la capréomycine au-delà du 7ème mois et 5 fois jusqu'au 12ème mois ou plus longtemps.

BACILLES RESISTANTS VIS-A-VIS DE
RIFAMPICINE, ETHAMBUTOL ou CAPREOMYCINE

- Obs. 30 - Résistance d'emblée à AMP (perfusions antérieures de rifampicine SV).
Traitement par CM + EMB : durée 16 mois.
Echec bactériologique.
Résistance acquise à CM + EMB
- Obs. 18 - Résistance d'emblée à CM (croisée avec VM).
Résistance "limite" à EMB
Arrêt CM à 90 jours.
Traitement poursuivi par AMP - EMB - INH
Succès bactériologique
- Obs. 22 - Résistance "limite" à EMB
Poursuite CM au-delà de 6ème mois
Arrêt au 8ème mois pour l'hyperazotémie
Succès bactériologique
- Obs. 23 - Résistance "limite" à EMB
Poursuite du Schéma thérapeutique
Succès bactériologique

(tableau XIX)

BACILLES SENSIBLES VIS- A-VIS DE
RIFAMPICINE, ETHAMBUTOL et CAPREOMYCINE

Total =		31
I - Schéma thérapeutique intégralement observé =		19
II- Schéma thérapeutique modifié =		9
A) <u>Pour intolérance</u> =		8
1) Capréomycine (obs. 6-17-19) = (arrêt à 20 j., 30 j., 120 j.)	3	
2) Ethambutol (obs. 9) = (arrêt immédiat)	1	
3) Rifampicine (obs. 32) = (arrêt au 30ème j.)	1	
4) Capréomycine + Ethambutol = (arrêt CM à 60 j. (obs. 24) EMB à 200 j.)	1	
5) Capréomycine + Rifampicine(obs.28-10)=2 (Arrêt CM à 45 j.- 120 j. arrêt AMP à 60 j.- 45 j.)		
B) Pour indiscipline (obs. 20) = (arrêt du traitement à 6 mois).		1

Dans l'un de ces cas, le traitement a été définitivement interrompu à 7 mois pour troubles psychiques et généraux.

(tableau XX)

CHAPITRE II

COMPARAISON AVEC LES RESULTATS OBTENUS PAR DEUX REGIMES THERAPEUTIQUES DIFFERENTS.

- A) Polythérapie à base d'éthambutol,.....page 53
sans rifampicine
- B) Polythérapie à base d'éthambutol page 55
et de rifampicine
sans capréomycine.

II - Comparaison avec les Résultats obtenus par deux régimes
thérapeutiques différents.

Ainsi qu'il a été dit plus haut, dès que nous avons pu obtenir une nouvelle drogue, nous en avons fait bénéficier nos tuberculeux chroniques chez qui les drogues classiques avaient échoué.

Dans une première période (Septembre 1967 - Juin 1968) une polythérapie associant l'éthambutol et les drogues conventionnelles a été employée.

Par la suite, (à partir de Juillet 1968) disposant de la capréomycine, - en quantité limitée-, et de la rifampicine - sans difficultés d'approvisionnement -, nous avons été amenés à traiter quelques tuberculoses pulmonaires invétérées par un régime thérapeutique à base de rifampicine et d'éthambutol, sans capréomycine.

Il nous a paru intéressant, après avoir exposé les résultats obtenus par l'association des 3 nouvelles drogues, d'exposer succinctement les résultats obtenus par ces 2 régimes thérapeutiques. Cependant la capréomycine a été réservée aux malades les plus graves; pour cette raison, il est difficile de faire une comparaison stricte des résultats.

A) Polythérapie à base d'Ethambutol, sans Rifampicine

Nous avons retenu les observations de 24 malades, porteurs d'une tuberculose chronique, évoluant depuis 5 mois pour la plus récente, à 37 ans pour la plus ancienne, et qui malgré des traitements antérieurs suivis depuis au moins 5 à 6 mois, restaient des échecs, bien souvent échec radiologique, toujours échec bactériologique : en effet, tous ces malades étaient bacillifères.

- L'étude de la sensibilité des bacilles aux différentes drogues révèle que la moitié étaient résistants au moins à 2 des drogues majeures :

	Résistants	Sensibles	Limites
INH	17	3	-
SM	14	7	-
PAS	3	18	-
ETA	9	-	1

- L'éthambutol n'a jamais été employé seul, mais associé le plus souvent à 2 ou 3 autres drogues, comme le détaille le tableau suivant.

EMB	+	3 drogues.....	10 fois
	+	2 drogues.....	12 fois
	+	1 drogue.....	2 fois
soit	INH	16 fois	PTA..... 12 fois
	SM	 6 fois	VM 11 fois
	PAS.....	0 fois	PZA..... 7 fois
			CS 3 fois
			KM-CM..... 1 fois

Les Résultats

- Les Résultats Radiologiques ne sont pas négligeables, car s'ils sont restés nuls chez 10 malades, ils ont été moyens ou très bons dans les 14 autres cas.
- Les Résultats Bactériologiques sont à peu près comparables, puisque 14 malades étaient négativés après 6 mois de traitement, et pour les 2/3 dans les 60 premiers jours.

L'un de ces derniers, négativé au 120ème jour, peut être considéré comme un succès de l'éthambutol, mais il faut noter que la capréomycine avait été associée au traitement le dernier mois (de plus, le malade avait refusé de se soumettre au tubage au 90ème jour.).

Une rechute a été objectivée au 20ème mois, par la présence de bacilles à la culture.

Les 10 autres malades sont restés bacillifères.

Si l'on établit une comparaison entre les résistances et la survenue des échecs, on s'aperçoit que:

- Dans 1 échec et dans le seul cas de rechute, la sensibilité des bacilles était devenue " limite " pour l'éthambutol. Les drogues associées étaient efficaces in vitro.
- Dans 1 cas, il s'agit d'échec après monothérapie " de fait " par l'éthambutol, car les bacilles étaient résistants aux drogues associées.
- Les 8 autres malades recevaient une polythérapie à base d'éthambutol et d'isoniazide, mais tous étaient INH _ résistants.

En résumé : 24 malades ont été traités par l'EMB associé à d'autres drogues; 13 d'entre eux ont été négativés. Les 11 cas considérés comme des

échecs ont été soumis par la suite à des régimes thérapeutiques associant à l'éthambutol soit la rifampicine, soit la rifampicine et la capréomycine.

B) Polythérapie à base d'Éthambutol et de la Rifampicine

Une telle antibiothérapie n'a été appliquée qu'à un nombre beaucoup plus restreint de malades.

Nous avons retenu les observations de 6 malades dont la tuberculose évoluait depuis 1 an, pour la plus récente, 13 ans pour la plus ancienne, et qui restaient bacillifères malgré un traitement de 4 mois au minimum, de 24 mois au maximum. Mais leur gravité, dans l'ensemble, est bien moindre que dans la série des 35 malades traités par l'association des 3 nouveaux antituberculeux.

L'étude de la sensibilité des bacilles révèle que

- 4 malades sont sensibles à toutes les drogues, excepté 2 résistances à l'ETA. Un seul est résistant à 4 drogues (INH - SM - PAS - ETA)

L'EMB et l'AMP ont été utilisées seules, ou associées

AMP + EMB	2 fois
" " + 1 drogue	3 fois
" " + 2 drogues	1 fois

Ces drogues étaient :

- INH..... 3 fois
- SM 1 fois
- PAS... .. 1 fois

Résultats

Il est difficile de porter un jugement sur les résultats obtenus pour un si petit nombre de malades.

Cependant :

- Sur le plan clinique : il est intéressant de noter que chez un malade atteint de pleuro-péricardite, on a vu disparaître rapidement les manifestations fonctionnelles et électriques.
- Sur le plan radiologique : les 2 échecs ont abouti à une exérèse chirurgicale. Trois autres malades ont été améliorés.
- Le seul échec bactériologique concerne le malade dont les bacilles étaient polymésistants. La négativation a été obtenue 3 mois après l'intervention chirurgicale.

En résumé : Sur le très petit nombre de 6 malades traités par une polythérapie à base de rifampicine et d'éthambutol, on enregistre 1 seul échec bactériologique.

COMMENTAIRES

La rifampicine, l'éthambutol, la capréomycine ayant fait l'objet de nombreux travaux français et étrangers, il convient de discuter, à la lumière de nos observations et de la littérature, la tolérance, l'efficacité et les indications de ces 3 drogues.

- A) Tolérance 1) capréomycine page 58
2) rifampicine
3) éthambutol,
- B) Résistances 1) à l'éthambutol..... page 70
2) à la rifampicine.....
3) à la capréomycine
- C) Résultats..... page 73
 • en monothérapie (1) éthambutol
 (2) capréomycine
 (3) rifampicine
 • en association aux médications conventionnelles
 • associées entre elles.
 a) capréomycine + éthambutol
 b) éthambutol + rifampicine
 c) rifampicine + éthambutol + capréomycine
- D) Conduite du traitement des Tuberculoses pulmonaires - page 81
 invétérées.

A)

TOLERANCE

1) - Tolérance de la Capréomycine

La tolérance de la capréomycine est généralement considérée comme acceptable. L'interruption du traitement est rarement nécessaire.

Dans notre expérience, la capréomycine a été arrêtée 6 fois, 5 fois pour modification des tests rénaux, 1 fois pour intolérance au point d'injection, mais il est probable que nous avons fait preuve d'une prudence excessive.

MILLER (44) a interrompu la capréomycine 10 fois chez 294 malades. DONOMAE (18) , sur 166 cas, a observé des effets secondaires dans 19 cas et arrêté le traitement dans 7.

LESTER (38) n'a pas trouvé de corrélation entre les accidents et les concentrations sériques en capréomycine.

La liste des accidents imputés à la capréomycine est fort longue, mais les seuls accidents signalés par tous les auteurs, bien qu'avec une fréquence très inégale, sont les accidents rénaux.

A - Accidents rénaux

Les accidents rénaux de la capréomycine ne peuvent être décelés que par la surveillance systématique des tests fonctionnels rénaux. Dans les publications étrangères le test le plus utilisé est le dosage de l'azote uréïque (B.U.N.). Celui-ci est tenu pour anormal lorsqu'il s'élève au-dessus de 20 mg/100 ml.

Même en s'en tenant à ce test fort simple, la fréquence des incidents rénaux est très diversement appréciée : 15/25 pour GARFIELD (23), 1/128 pour DONOMAE (18), 6/32 pour MONROE (45), 5/43 pour SCHLESS (60), 2/38 pour BROWNING (9). En ce qui nous concerne, nous avons observé 3 fois sur 36 cas une élévation franche de l'urée sanguine (tabl. IX).

Ces incidents sont beaucoup plus fréquents chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. L'enquête coopérative de LYLE (40) fait apparaître des accidents rénaux chez 10 des 35 sujets de plus de 60 ans et chez 5 des 118 âgés de moins de 60 ans. Dans notre série, les 3 élévations franches de l'urée sanguine ont été observées chez des malades de plus de 60 ans.

Les tares antérieures joueraient un rôle analogue. MONROE signale 3 diabètes et 2 éthyismes prononcés sur 6 cas; MILLER 5 antécédents de prostatisme ou de pyélonéphrite chronique sur 8 cas.

La posologie intervient certainement. Ainsi MASSELOT (43), utilisant une injection quotidienne de 1,5 g, observe 5 fois sur 11 cas une élévation de l'urée sanguine, d'ailleurs fort modérée.

Lorsque la surveillance des fonctions rénales est plus attentive et fait appel à une batterie de tests, les perturbations sont plus fréquentes. Ainsi, pour GARFIELD, la protéinurie est habituelle et la cylindrurie très fréquente; la cléarence de la créatinine s'abaisse dans 8 cas sur 13. MASSELOT observe souvent une protéinurie (6/11 cas), une cylindrurie (3/11 cas), une baisse de l'élimination de la PSP (7/11 cas). Dans notre série, les élévations de la créatininémie, les modification de sa cléarence sont beaucoup plus fréquentes que les élévations de l'urée sanguine.

Malgré ces modifications des test rénaux, le traitement peut être impunément poursuivi. GARFIELD ne l'interrompt que 2 fois sur 15 élévations du BUN, pour 25 malades traités. MILLER 8 fois sur 294 malades traités. Dans tous ces cas, comme dans les nôtres, l'urée et les autres test se normalisent en 1 à 2 mois, après arrêt des injections de capréomycine.

En résumé, si l'on observe assez souvent des modifications des tests rénaux, dont la surveillance est une exigence absolue de tout traitement par la capréomycine, il est beaucoup plus rare que l'on se trouve en présence d'une néphropathie nettement caractérisée. Ce

Ce fut néanmoins le cas dans notre observation N° 24, et dans quelques observations de MILLER, GARFIELD, LESTER, LYLE.

La nature intime de ces néphropathies est mal connue. GARFIELD a trouvé, par biopsie rénale, une nécrose tubulaire, peu-être due à une infection urinaire préalable. LYLE signale qu'au cours d'une autopsie faite après arrêt d'un traitement par capréomycine, des signes histologiques d'atteinte rénale ont été signalés, sans qu'il y ait de rapport évident avec le décès. YUE (72) rapporte le cas d'une femme de 62 ans, alcoolique, décédée au cours d'un traitement par capréomycine poursuivi malgré l'apparition de signes rénaux :protéinurie, hématurie, leucocyturie, élévation de l'urée sanguine, oligurie. A l'autopsie, le poids des reins était normal, l'interstitium infiltré de cellules leucocytaires, les tubes proximaux très dilatés avec un épithélium aplati et une lumière envahie de cylindres. Les tubes distaux et l'anse de Henle étaient normaux.

Dans la série étudiée, nous n'avons pas fait de biopsie rénale, mais nous avons eu l'occasion de procéder à l'étude histologique de 2 cas récents de néphropathie, d'ailleurs bénigne et ayant régressé cliniquement dans les délais habituels. La biopsie rénale a montré des lésions très particulières, caractérisées par une ballonnisation des cellules des tubes proximaux, avec cytoplasme turgescent, apparemment plurimicrovacuolé. Des lésions analogues ont été signalées dans certaines néphrites médicamenteuses (21) mais elles sont surtout caractéristiques des néphroses osmotiques (75).

B - Tolérance cochléo-vestibulaire

La tolérance cochléo vestibulaire de la capréomycine est considérée comme très acceptable par tous les médecins qui ont expérimenté cette drogue.

Des vertiges, des bourdonnements d'oreilles sont signalés par

Les Résultats

- Les Résultats Radiologiques ne sont pas négligeables, car s'ils sont restés nuls chez 10 malades, ils ont été moyens ou très bons dans les 14 autres cas.
- Les Résultats Bactériologiques sont à peu près comparables, puisque 14 malades étaient négativés après 6 mois de traitement, et pour les 2/3 dans les 60 premiers jours.

L'un de ces derniers, négativé au 120ème jour, peut être considéré comme un succès de l'éthambutol, mais il faut noter que la capréomycine avait été associée au traitement le dernier mois (de plus, le malade avait refusé de se soumettre au tubage au 90ème jour.).

Une rechute a été objectivée au 20ème mois, par la présence de bacilles à la culture.

Les 10 autres malades sont restés bacillifères.

Si l'on établit une comparaison entre les résistances et la survenue des échecs, on s'aperçoit que:

- Dans 1 échec et dans le seul cas de rechute, la sensibilité des bacilles était devenue " limite " pour l'éthambutol. Les drogues associées étaient efficaces in vitro.
- Dans 1 cas, il s'agit d'échec après monothérapie " de fait " par l'éthambutol, car les bacilles étaient résistants aux drogues associées.
- Les 8 autres malades recevaient une polythérapie à base d'éthambutol et d'isoniazide, mais tous étaient INH __ résistants.

En résumé : 24 malades ont été traités par l'EMB associé à d'autres drogues; 13 d'entre eux ont été négativés. Les 11 cas considérés comme des

échecs ont été soumis par la suite à des régimes thérapeutiques associant à l'éthambutol soit la rifampicine, soit la rifampicine et la capréomycine.

B) Polythérapie à base d'Ethambutol et de la Rifampicine

Une telle antibiothérapie n'a été appliquée qu'à un nombre beaucoup plus restreint de malades.

Nous avons retenu les observations de 6 malades dont la tuberculose évoluait depuis 1 an, pour la plus récente, 13 ans pour la plus ancienne, et qui restaient bacillifères malgré un traitement de 4 mois au minimum, de 24 mois au maximum. Mais leur gravité, dans l'ensemble, est bien moindre que dans la série des 35 malades traités par l'association des 3 nouveaux antituberculeux.

L'étude de la sensibilité des bacilles révèle que

- . 4 malades sont sensibles à toutes les drogues, excepté 2 résistances à l'ETA. Un seul est résistant à 4 drogues (INH - SM - PAS - ETA)

L'EMB et l'AMP ont été utilisées seules, ou associées

AMP + EMB	2 fois
" " + 1 drogue.....	3 fois
" " + 2 drogues.....	1 fois

Ces drogues étaient :

- INH..... 3 fois
- SM 1 fois
- PAS..... 1 fois

Résultats

Il est difficile de porter un jugement sur les résultats obtenus pour un si petit nombre de malades.

Cependant :

- Sur le plan clinique : il est intéressant de noter que chez un malade atteint de pleuro-péricardite, on a vu disparaître rapidement les manifestations fonctionnelles et électriques.
- Sur le plan radiologique, les 2 échecs ont abouti à une exérèse chirurgicale. Trois autres malades ont été améliorés.
- Le seul échec bactériologique concerne le malade dont les bacilles étaient polyrésistants. La négativation a été obtenue 3 mois après l'intervention chirurgicale.

En résumé : Sur le très petit nombre de 6 malades traités par une polythérapie à base de rifampicine et d'éthambutol, on enregistre 1 seul échec bactériologique.

COMMENTAIRES

La rifampicine, l'éthambutol, la capréomycine ayant fait l'objet de nombreux travaux français et étrangers, il convient de discuter, à la lumière de nos observations et de la littérature, la tolérance, l'efficacité et les indications de ces 3 drogues.

- A) Tolérance 1) capréomycine page 58
2) rifampicine
3) éthambutol,
- B) Résistances 1) à l'éthambutol..... page 70
2) à la rifampicine.....
3) à la capréomycine
- C) Résultats..... page 73
 - en monothérapie (1) éthambutol
(2) capréomycine
(3) rifampicine
 - en association aux médications conventionnelles
 - associées entre elles.
 - a) capréomycine + éthambutol
 - b) éthambutol + rifampicine
 - c) rifampicine + éthambutol + capréomycine
- D) Conduite du traitement des Tuberculoses pulmonaires . . page 81
invétérées.

A)

TOLERANCE

1) - Tolérance de la Capréomycine

La tolérance de la capréomycine est généralement considérée comme acceptable. L'interruption du traitement est rarement nécessaire.

Dans notre expérience, la capréomycine a été arrêtée 6 fois, 5 fois pour modification des tests rénaux, 1 fois pour intolérance au point d'injection, mais il est probable que nous avons fait preuve d'une prudence excessive.

MILLER (44) a interrompu la capréomycine 10 fois chez 294 malades. DONOMAE (18), sur 166 cas, a observé des effets secondaires dans 19 cas et arrêté le traitement dans 7.

LESTER (38) n'a pas trouvé de corrélation entre les accidents et les concentrations sériques en capréomycine.

La liste des accidents imputés à la capréomycine est fort longue, mais les seuls accidents signalés par tous les auteurs, bien qu'avec une fréquence très inégale, sont les accidents rénaux.

A - Accidents rénaux

Les accidents rénaux de la capréomycine ne peuvent être décelés que par la surveillance systématique des tests fonctionnels rénaux. Dans les publications étrangères le test le plus utilisé est le dosage de l'azote uréïque (B.U.N.). Celui-ci est tenu pour anormal lorsqu'il s'élève au-dessus de 20 mg/100 ml.

Même en s'en tenant à ce test fort simple, la fréquence des incidents rénaux est très diversement appréciée : 15/25 pour GARFIELD (23), 1/128 pour DONOMAE (18), 6/32 pour MONROE (45), 5/43 pour SCHLESS (60), 2/38 pour BROWNING (9). En ce qui nous concerne, nous avons observé 3 fois sur 36 cas une élévation franche de l'urée sanguine (tabl. IX).

Ces incidents sont beaucoup plus fréquents chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. L'enquête coopérative de LYLE (40) fait apparaître des accidents rénaux chez 10 des 35 sujets de plus de 60 ans et chez 5 des 118 âgés de moins de 60 ans. Dans notre série, les 3 élévations franches de l'urée sanguine ont été observées chez des malades de plus de 60 ans.

Les tares antérieures joueraient un rôle analogue. MONROE signale 3 diabètes et 2 éthyismes prononcés sur 6 cas; MILLER 5 antécédents de prostatisme ou de pyélonéphrite chronique sur 8 cas.

La posologie intervient certainement. Ainsi MASSELOT (43), utilisant une injection quotidienne de 1,5 g, observe 5 fois sur 11 cas une élévation de l'urée sanguine, d'ailleurs fort modérée.

Lorsque la surveillance des fonctions rénales est plus attentive et fait appel à une batterie de tests, les perturbations sont plus fréquentes. Ainsi, pour GARFIELD, la protéinurie est habituelle et la cylindrurie très fréquente; la cléarance de la créatinine s'abaisse dans 8 cas sur 13. MASSELOT observe souvent une protéinurie (6/11 cas), une cylindrurie (3/11 cas), une baisse de l'élimination de la PSP (7/11 cas). Dans notre série, les élévations de la créatininémie, les modifications de sa cléarance sont beaucoup plus fréquentes que les élévations de l'urée sanguine.

Malgré ces modifications des tests rénaux, le traitement peut être impunément poursuivi. GARFIELD ne l'interrompt que 2 fois sur 15 élévations du BUN, pour 25 malades traités. MILLER 8 fois sur 294 malades traités. Dans tous ces cas, comme dans les nôtres, l'urée et les autres tests se normalisent en 1 à 2 mois, après arrêt des injections de capréomycine.

En résumé, si l'on observe assez souvent des modifications des tests rénaux, dont la surveillance est une exigence absolue de tout traitement par la capréomycine, il est beaucoup plus rare que l'on se trouve en présence d'une néphropathie nettement caractérisée. Ce

Ce fut néanmoins le cas dans notre observation N° 24, et dans quelques observations de MILLER, GARFIELD, LESTER, LYLE.

La nature intime de ces néphropathies est mal connue. GARFIELD a trouvé, par biopsie rénale, une nécrose tubulaire, peu-être due à une infection urinaire préalable. LYLE signale qu'au cours d'une autopsie faite après arrêt d'un traitement par capréomycine, des signes histologiques d'atteinte rénale ont été signalés, sans qu'il y ait de rapport évident avec le décès. YUE (72) rapporte le cas d'une femme de 62 ans, alcoolique, décédée au cours d'un traitement par capréomycine poursuivi malgré l'apparition de signes rénaux : protéinurie, hématurie, leucocyturie, élévation de l'urée sanguine, oligurie. A l'autopsie, le poids des reins était normal, l'interstitium infiltré de cellules leucocytaires, les tubes proximaux très dilatés avec un épithélium aplati et une lumière envahie de cylindres. Les tubes distaux et l'anse de Henle étaient normaux.

Dans la série étudiée, nous n'avons pas fait de biopsie rénale, mais nous avons eu l'occasion de procéder à l'étude histologique de 2 cas récents de néphropathie, d'ailleurs bénigne et ayant régressé cliniquement dans les délais habituels. La biopsie rénale a montré des lésions très particulières, caractérisées par une ballonnisation des cellules des tubes proximaux, avec cytoplasme turgescent, apparemment plurimicrovacuolé. Des lésions analogues ont été signalées dans certaines néphrites médicamenteuses (21) mais elles sont surtout caractéristiques des néphroses osmotiques (75).

B - Tolérance cochléo-vestibulaire

La tolérance cochléo vestibulaire de la capréomycine est considérée comme très acceptable par tous les médecins qui ont expérimenté cette drogue.

Des vertiges, des bourdonnements d'oreilles sont signalés par

DONOMAE, LESTER, MONROE, SCHLESS. Ils sont peu intenses et ne conduisent pas à l'arrêt du traitement.

GARFIELD a étudié les fonctions vestibulaires de façon très précise, dans 25 cas. Il a trouvé 4 fois des perturbations des tests, accompagnées 1 fois de discrets troubles de l'équilibre. Le traitement a été poursuivi.

L'audiogramme a été régulièrement suivi au cours de la plupart des essais cliniques. Les déficits de l'audition sont rares : 1/38 pour BROWNING, 0/25 pour GARFIELD, 2/70 pour LESTER, 1/32 pour MONROE, 2/43 pour SCHLESS, 2 déficits certains et 1 douteux pour 294 malades d'après MILLER. Seul DONOMAE indique une fréquence un peu plus élevée, 9/157, voisine de ce que nous avons observé. De toute façon, il s'agit de déficits modérés dépassant exceptionnellement 20 décibels.

C - Autres accidents

. Une douleur, avec apparition d'un placard induré au point d'injection, est parfois signalée (MONROE, BROWNING). Dans un de nos cas, une réaction de ce type a entraîné l'arrêt du traitement.

. Une violente céphalée, se produisant dans l'heure suivant l'injection, a été observée par DONOMAE et LESTER. Des éruptions, ou des poussées de fièvre sont mentionnées par MILLER, MONROE, DONOMAE, LESTER, COHEN, SCHLESS. Ces accidents sont rares, mais ils se reproduisent parfois après chaque injection faisant arrêter le traitement. SCHLESS a observé 5 fois, sur 43 malades, des manifestations polyarticulaires, d'allure rhumatismale. Pour notre part, nous n'avons jamais rencontré ces différents accidents.

. L'éosinophilie, considérée comme très fréquente par plusieurs auteurs (MILLER, MONROE, BROWNING), nous a semblé très rare, puisque

malgré une surveillance très régulière de l'hémogramme, nous ne l'avons observée qu'une seule fois, accompagnée de prurit. Elle serait précoce, transitoire, habituellement modérée, parfois très importante.

. Des modifications des test hépatiques sont notées par DONOMAE. Ces modifications sont discrètes et rares: élévation de la bilirubinémie dans 4 cas sur 142 et des S G P T, au-dessus de 45 U, dans 6 cas sur 138. MASSELOT (43) trouve plus souvent, (6 cas sur 11) une baisse de la cléarence de la B S P, en particulier chez les alcooliques. Nous ne pouvons tirer de conclusions de nos observations, puisque tous nos malades recevaient de la rifampicine.

En résumé, la tolérance de la capréomycine est excellente, sauf en ce qui concerne le rein. Les fonctions rénales doivent être surveillées, au moins par le dosage de l'urée sanguine - ce test doit être répété chaque mois ou de préférence tous les 15 jours, tant que la posologie est de 1 g par jour. Une élévation franche de l'urée sanguine impose l'arrêt du traitement. Dès lors, l'urée sanguine s'abaisse et les tests fonctionnels rénaux se normalisent en 1 à 2 mois. D'après nos premières constatations histologiques, ces néphropathies seraient liées à des atteintes tubulaires très particulières.

2) - Tolérance de la rifampicine

La tolérance de la rifampicine serait considérée comme excellente par l'ensemble des auteurs, s'il n'y avait le risque de voir survenir un ictère.

A - Des manifestations à caractère bénin ont été notées
qu'il s'agisse :

- de dermatoses diverses ayant parfois un caractère allergique (WARE (70), TACQUET (65).
- de curieuses dystrophies dentaires, observées par TRICOIRE (74).
- de céphalées, parfois accompagnées de prostration comme le signale MORERE dans 1 cas(47).

B - En fait, ce sont essentiellement les manifestations d'intolérance digestive et de toxicité hépatique qui dominent.

. L'intolérance digestive s'est manifestée, dans moins de 10% des cas, semble-t-il, par de l'anorexie, des nausées, ou des vomissements, des brûlures gastriques, aisément calmées par des protecteurs de la muqueuse, comme l'ont observé BROCARD (6), MORERE et nous-mêmes chez 2 malades

. Dans une plus faible proportion, il s'agissait de diarrhées, ou de simples perturbations de la flore intestinale, sans traduction clinique, facilement corrigées, comme ce fut le cas pour notre malade. Une fois, cependant, BROCARD fait état d'une diarrhée majeure pour laquelle le traitement a dû être interrompu.

. Mais le problème majeure est celui de la toxicité hépatique, responsable soit de perturbations biologiques isolées, soit d'ictères.

a) la surveillance rigoureuse des tests hépatiques a permis en

effet de déceler des perturbations biologiques isolées :

- soit une élévation des transaminases, que MORERE (46) relève 12 fois pour 51 malades, alors que BROCARD n'en présente que 2 pour 40 cas, et WARE 1 pour 113. Il a suffi en général de diminuer la dose pour que ces troubles disparaissent; l'arrêt du traitement s'est rarement imposé. Pour notre part, nous avons dû l'interrompre dans les 2 cas où fut notée une cytolyse isolée.
- parallèlement, MORERE a retrouvé une élévation de l'ornithyl - carbamoyl - transférase dans 20% des cas
- BROCARD note également parmi ses 40 malades:
 - . 1 fois la présence de sels biliaires.
 - . 1 fois la chute du taux de prothrombine à 50%.
 - . 2 fois l'élévation de l'uricémie.

b) Les ictères demeurent le problème le plus préoccupant; en effet, BROUET au 16^e Congrès National de la Tuberculose, relate que sur les 626 malades retenus dans une étude d'ensemble, 32 ictères ont été observés (soit 5,1 % des cas).

. leur fréquence est extrêmement variable, selon les pays et même les régions (OURY (50)), puisque certains auteurs, tels que LAMY et ANTHOINE (34) n'ont pas observé un seul cas, alors que BROCARD fait état de 2 ictères pour 40 malades, MORERE 5 pour 51 malades, qu'enfin sur 123 cas traités à Angers par rifampicine, 13 ictères ont été retenus.

. Leur date d'apparition semble se situer avec prédilection dans les 2 ou 3 premières semaines (LESOBRE) (37), mais pour notre part nous les avons observés jusqu'aux 11^e, 12^e, et 16^e mois.

Parmi les circonstances susceptibles de les favoriser, MORERE,

HELLSTRÖM, LESOBRE, notent avec une certaine fréquence :

- l'existence d'un éthylysme avéré, d'une cirrhose ou d'une dénutrition, et BROUET souligne quel état précaire était celui de 6 parmi les 7 sujets décédés. Pour notre part, un seul de ces 5 accidents hépatiques est survenu chez un éthylique. LESOBRE a constaté une diminution notable des ictères depuis que la rifampicine n'est plus administrée qu'à des sujets aux fonctions hépatiques normales.
- l'association de drogues, elles-mêmes ictérigènes, en particulier les thio - amides et le pyrazinamide.
- l'association d'isoniazide qui semble entraîner une augmentation certaine du nombre des ictères (LESOBRE), mais non significative sur le plan statistique en raison du trop petit nombre de cas étudiés.
- CONSTANS souligne la toxicité probable de posologies supérieures à 15 mg/kg/j. Pour GYSELEN, la dose de 7 à 10 mg/kg/j serait suffisante et inoffensive.

Leur caractère le plus habituel est pour LESOBRE, celui d'une hépatite mixte, cytolytique et surtout cholestatique, soit à bilirubine conjuguée, soit parfois, pour MORERE, à bilirubine libre, sans hémolyse.

Par contre, TACQUET (65), sur 4 cas d'ictère, fait état de 3 formes cytolytiques, et une forme cholestatique, et nous-mêmes avons observé 3 élévations isolées de la bilirubine pour 2 ictères avec cytolyse.

L'évolution de ces ictères est habituellement favorable; mais BROUET (7) signale 7 cas mortels dans une série de 32 ictères. Soulignons à nouveau le terrain particulièrement défavorable sur lequel sont survenus ces ictères.

En résumé : La rifampicine demeure un antibiotique bien toléré, malgré la survenue d'accidents hépatiques dans un nombre restreint de cas. Il semble possible d'en réduire la fréquence en l'administrant à posologie modérée (inférieure à 15 mg/kg/j.), à des sujets indemnes de lésion hépatique décelable.

3) - Tolérance de l'éthambutol

L'ensemble des auteurs s'accordent pour reconnaître dans l'éthambutol une drogue bien tolérée et dont la toxicité pour le nerf optique, seule connue actuellement, ne se manifeste que rarement.

Si certaines manifestations cutanées, des paresthésies et des vertiges ont été notés en cours de traitement par DELAUDE (16) et BOBROWITZ (5), parmi les observations publiées, nous n'avons relevé aucun accident toxique, que ce soit hépatique, myocardique, métabolique ou rénal.

Toutefois, chez les 7 malades de notre série qui ont présenté une leucopénie, la seule drogue présente dans tous les cas était l'éthambutol.

Des manifestations d'intolérance digestive, fort rares, puisque HELLSTRÖM (31) et WÄRE (70) n'en ont observé aucune, ont été attribuées à l'éthambutol dans un petit nombre de cas (3/92) par DONOMAE et YAMAMOTO (19) ou GRASSI (25). Le plus souvent transitoires et modérées, elles se manifestent par des nausées, des vomissements, de l'anorexie ou de la diarrhée.

C'est essentiellement sur l'atteinte du nerf optique que s'est portée l'attention :

Sa fréquence reste rare, puisque sur les quelques 500 cas réunis et étudiés par BOBROWITZ, DONOMAE et YAMAMOTO, elle ne dépasse 3%. L'observation que nous avons présentée est l'un des 2 seuls cas relevés parmi les 203 malades surveillés par la clinique ophtalmologique du CHU d'Angers pour un traitement d'éthambutol (13). Le chiffre maximum de 3% est retenu par PYLE, TACQUET et DEVULDER.

La date d'apparition des troubles visuels se situe, en général, dans les premiers mois du traitement, du 2^e au 6^e mois pour LESTER (38), au 7^e mois dans notre cas, parfois dès les premiers jours du traitement.

Les 2 types de névrite optique rétro - bulbaire (N.O.R.B.) axiale et péri-axiale, ont été observés, et se manifestent respectivement l'une par une baisse de l'acuité visuelle (A.V.), un scotome central et une dyschromatopsie; l'autre par un rétrécissement du champ visuel et une baisse discrète de l'acuité visuelle. Notre malade présentait une NORB axiale, et parmi les 73 malades traités par LEIBOLD (35), on remarque la prédominance de la forme axiale (9 cas) sur la forme péri-axiale (4 cas). Il s'agit toujours d'une atteinte bilatérale.

L'évolution a toujours été favorable dans les cas observés, puisqu'aucun des auteurs cités ne fait état de séquelles, mais au contraire d'une régression totale des troubles dans les semaines ou les mois qui suivent soit la diminution de la dose quotidienne, soit l'arrêt du traitement.

Celui-ci a été nécessaire 1 fois sur 2 cas pour WARE (70) et 1 fois sur 7 cas pour HELLSTRÖM (31).

De plus, BOBROWITZ (5), comme d'autres, a pu reprendre le traitement à dose inférieure sans voir apparaître de rechutes.

Ceci permet de mettre l'accent sur un facteur favorisant essentiel, le surdosage, notion confirmée par les études de LESTER (38), LEIBOLD (35) comme par celles de CORPE et BLALOCK (12). LESTER pense que pour une posologie inférieure à 25 mg/kg/j., le risque toxique est minime.

Outre le surdosage, une insuffisance rénale peut être en cause, comme ce fut le cas pour notre malade. Le dosage du taux sérique de

l'éthambutol pourrait rendre service en pareil cas. En son absence, on pourra tenir le plus grand compte de la surveillance des fonctions rénales au cours du traitement.

Par contre, les tares oculaires préexistantes ne semblent pas favoriser les accidents. Dans notre série, les 2 sujets atteints de dyschromatopsie congénitale et le sujet atteint de névrite optique rétro-bulbaire éthylique discrète, n'ont pas présenté de signes d'aggravation. Toutefois, dans un autre cas, nous avons préféré renoncer à l'emploi de l'éthambutol

En résumé, l'éthambutol, malgré quelques cas d'intolérance et d'atteinte toxique du nerf optique, est, de l'avis de nombreux auteurs, une drogue particulièrement bien tolérée, même en cas d'atteinte préalable du nerf optique. Il convient de ne pas dépasser la dose de 25 mg/kg/j., et de s'assurer du bon fonctionnement rénal. Cette excellente tolérance permet un emploi large et une utilisation prolongée - à doses restreintes- de ce médicament.

B)

RESISTANCES

1) - L'ETHAMBUTOL.

La résistance primaire à l'éthambutol est considérée comme rare. Toutefois dans une étude récente faite aux Etats-Unis sur 153 vieillards porteurs de tuberculose récente, jamais traitée, HOBBY et JOHNSON (30) ne retrouvent aucune résistance primaire à la rifampicine, mais par contre 4 cas de résistance primaire à l'éthambutol. Ces cas ne sont pas expliqués, car ces sujets n'avaient pas été en contact avec la drogue, celle-ci n'étant pas commercialisée. On signale même des chiffres plus importants, puisque DONOMAE et YAMAMOTO, sur des séries de 41, 43, et 48 malades, ont noté 7,3%, 6,3%, et 11,6% de résistance avant traitement.

Il n'a pas été signalé de résistance croisée avec d'autres drogues.

En règle générale, l'éthambutol semble entraîner peu de résistances secondaires:

- après polythérapie, GRASSI (25) chez 41 malades, relève deux résistances secondaires pour 14 échecs; HELLSTRÖM (31) a vu se développer trois résistances secondaires chez 31 malades traités, mais tous, sauf un, ont été négativés; Par contre pour VERBIST et GYSELEN (29), sur 45 malades, 18 sont restés, ou redevenus, positifs, et 6 d'entre eux (1/3) étaient devenus résistants à l'éthambutol. Dans notre série, un malade est devenu résistant; pour 3 autres, la sensibilité des bacilles est devenue " limitée ".

- La monothérapie est responsable d'un plus grand nombre de résistances secondaires, puisque DONOMAE et YAMAMOTO après 6 mois de traitement, ont vu se développer chez 48 malades, 14 cas de résistance, responsables de 58,3 % des échecs. En cas de monothérapie 1 jour sur 2, si les échecs sont plus nombreux (71,4 %) pour les 43 malades traités, une résistance ne semble responsable que dans 38 % des cas.

2) - LA RIFAMPICINE.

Aucun auteur n'a encore relevé de résistance primaire certaine à la rifampicine. Ce point a été particulièrement étudié par LAMY et ANTHOINE (34) qui concluent à l'absence de résistance primaire parmi les souches de mycobactéries humaines.

En revanche, tous les auteurs ont signalé quelques cas de résistance d'emblée chez des malades qui avaient reçu des perfusions de rifampicine S.V., comme ce fut le cas chez un de nos malades.

Les échecs de la rifampicine, en particulier dans les premiers traitements en monothérapie à titre expérimental, (ou dans les cas de monothérapie " de fait " par résistance des bacilles aux autres drogues) se sont très souvent soldés par une résistance (PARROT et AUGIER (51), BROCARD (6)).

A l'opposé, après polythérapie, peu de souches bacillaires sont devenues résistantes : en effet GRASSI (25) chez 20 malades, n'observe aucune résistance secondaire parmi ses 4 échecs, et VERBIST et GYSELEN (29) n'en observent guère plus, puisqu'un seul malade sur 19 est resté bacillifère sans développer de résistance à la rifampicine; par contre les deux rechutes se sont soldées par une résistance. Notons enfin les travaux d'expérimentation de Mme GRUMBACH et N. RIST qui soulignent la rareté des mutants résistants.

3) - LA CAPREOMYCINE.

Le problème de la résistance croisée entre la capréomycine et d'autres drogues a fait l'objet de nombreuses discussions :

A la suite du travail de KOSEKI en 1963, l'existence d'une résistance croisée entre VM et CM est admise.

Cependant un an plus tard, GYSELEN et VERBIST, après l'étude de 333 souches, n'ont pas trouvé de résistance croisée totale entre VM et CM, mais une diminution de sensibilité à la capréomycine des souches résistantes à la Viomycine (surtout associée à une SM-résistance).

Pour MORSE, la résistance à la viomycine n'entraîne pas toujours une résistance à la capréomycine. Mais les lignées résistantes à la capréomycine le sont toutes à la viomycine.

La résistance croisée entre kamycine et capréomycine est discutée.
D'après les recherches de DONOMAE, INOUE et WADA, les lignées résistantes à la kamycine n'étaient pas toutes résistantes à la capréomycine.

TSUKAMURA (67) en 1969 a précisé que :

- des bacilles résistants à de faibles concentrations de KM peuvent être sensibles à la CM et la VM.
- mais des bacilles résistants à de fortes concentrations de KM sont habituellement résistants à la CM, mais sensibles à la VM.
- des bacilles résistants à la CM sont résistants à la VM, mais en général sensibles à la KM.

C'est pourquoi ils proposent l'ordre d'administration suivant de ces drogues :

- la CM en premier, puis la KM.
- ou bien la KM pendant les trois premiers mois, puis la CM le 2ème trimestre, (car la KM semble entraîner une forte résistance après 4 ou 6 mois de traitement).

Les échecs de la capréomycine se soldent très souvent par une résistance acquise - POPPLEWELL (55) a pu observer des résistances précoces, dès le 3ème ou 4ème mois. DONOMAE (17) sur 22 échecs bactériologiques à 6 mois, trouve 13 résistances. Sur 46 cas examinés, 30 % sont survenus après 4 mois, et 59 % après 6 mois de traitement.

Dans notre série, lors du seul échec bactériologique, les bacilles sont devenus résistants à la capréomycine et à l'éthambutol après 8 mois de traitement par ces 2 drogues.

GRASSI (25) observe 19 % de résistances sur 22 cas.

C) COMPARAISON des RESULTATS OBTENUS sur des TUBERCULOSES
PULMONAIRES CHRONIQUES PRESQUE TOUJOURS INVETEREES, par
DIVERS REGIMES THERAPEUTIQUES COMPORTANT les NOUVELLES
DROGUES (d'après la littérature et nos résultats).

A/ Résultats cliniques

B/ Résultats radiologiques

C/ Résultats bactériologiques

I en monothérapie

II en association aux médications conventionnelles

III associées entre elles

- CM + EMB

- EMB + AMP

- AMP + EMB + CM

- A) Dans l'ensemble, une amélioration clinique a presque toujours été notée - elle a pu être spectaculaire.
- B) Les résultats radiologiques sont plus difficiles à apprécier dans ces formes évoluées, souvent fibreuses. Ils sont en général modestes, incontestables. On a pu observer, dans un pourcentage non négligeable de cas, la fermeture de cavités parfois anciennes. VERBIST et GYSLEEN les considèrent par contre nuls ou insignifiants, mais ils avaient affaire essentiellement à des cas de silico-tuberculose.
- C) En fait, ce sont surtout les résultats bactériologiques que nous retiendrons comme critère d'efficacité.

I - Essais de monothérapie.

Bien que les tuberculoses invétérées ne doivent jamais, en pratique médicale courante, faire l'objet d'une monothérapie, la littérature relate des essais intéressants, utilisés soit à titre expérimental, pour prouver de façon plus certaine l'efficacité d'une drogue, soit " la main-forcée ", l'étude ultérieure de la sensibilité in vitro ayant prouvé que les bacilles n'étaient sensibles qu'à une seule des drogues employées.

1) Dans ce sens, la découverte de l'éthambutol, premier nouvel antituberculeux, pouvait donner un espoir à des malades jugés désespérés pour leur résistance à tous les traitements. Les résultats n'ont pas été négligeables, puisque FREOUR (22) et MARTIN-LALANDE (42), sur des séries de 8 et de 20 malades, ont obtenu 37 % et 35 % de négativation. Par ailleurs, DONOMAE et YAMAMOTO (19) comparant 2 régimes thérapeutiques, à base, l'un d'éthambutol, l'autre de kamycine éthionamide ou cyclosérine, ont obtenu un résultat supérieur dans le premier groupe, avec 42 % de négativation (pour 48 malades), contre 31 % dans l'autre groupe. Par contre, la même dose de 1 g d'éthambutol administrée 1 jour sur 2, n'a

permis d'obtenir que 28 % de bons résultats (pour 43 cas) - PYLE (56) rapporte en 1965, une expérience de 4 années concernant plus de 150 cas de tuberculoses pulmonaires avancées; l'efficacité de l'éthambutol fut établie par son emploi isolé dans des reprises de traitement.

Les risques de rechute sont plus grands en cas de monothérapie (estimés à 20% environ par DONOMAE) et favorisés par l'apparition d'une résistance acquise.

2) La Capréomycine en raison de son action bactériostatique, n'a été utilisée seule que dans de rares cas chez les tuberculeux invétérés. ROUSSEAU(59) rapporte dans sa thèse le résultat de l'expérimentation dirigée par SURIEAU : sur 9 cas traités pendant 3 à 4 mois, 1 seul a été négativé de façon stable.

3) Plus tard la rifampicine a révélé sa puissante action bactéricide. Il n'y a jamais eu d'étude systématique de monothérapie à la rifampicine dans les tuberculoses pulmonaires invétérées. Cependant on en relève quelques cas : ainsi 2 malades de PARROT et AUGIER (51) ont été des succès. Par contre, MARTIN-LALANDE (42) donne le chiffre de 33 % de négativations sur un petit nombre de 9 malades traités en monothérapie.

4) Enfin, SCHUTZ (64) après avoir traité 3 petites séries de 11, 7 et 5 malades en monothérapie brève, observe une efficacité de la Rifampicine et de l'Éthambutol supérieure à celle du PAS, sur la rapidité d'appauvrissement des cultures en bacilles, après environ 6 semaines de traitement.

II - En fait, les nouvelles drogues ont été utilisées le plus souvent en association, avec des résultats supérieurs.

Certains ont associé une seule de ces drogues aux antituberculeux classiques.

a) Soit l'éthambutol qui, associé à l'isoniazide ou à des drogues de relais, a permis tant à DONOMAE et YAMAMOTO (19) qu'à DELAUDE (16)

et MARTIN-LALANDE (42) d'aboutir au chiffre important de 78 à 79 % de négativations stables (pour des séries de 33 à 56 malades).

FREOUR (22) par contre, n'a obtenu que 69 % de négativations chez 18 de ses malades.

BOBROWITZ (5) a constaté que l'association EMB - INH en bithérapie simple, donnait des résultats inférieurs à ceux que l'on pouvait espérer avec les mêmes drogues, mais utilisées en polythérapie, puisque sur 2 séries de 24 et 111 malades, il obtenait respectivement 22% et 52% de négativations. Les résultats immédiats avaient été souvent plus spectaculaires, mais des rechutes étaient apparues dans 10 % à 20 % des cas environ.

Nos résultats sont assez comparables, puisque 13 de nos 24 malades (soit 54 %) ont été négativés.

b) Cependant l'association de rifampicine, (sans éthambutol) semble encore plus efficace; BROCARD (6) sur une série de 11 malades, a obtenu 75 % de négativations, GYSLEEN et PRIGNOT (28) observent aussi la négativation finale dans 9 cas sur 11; en réalité, il s'agissait d'une "monothérapie de fait" à la rifampicine, car les drogues associées étaient restées inefficaces in vivo et presque toujours in vitro.

c) Enfin, avec la capréomycine la négativation a été obtenue dans des proportions sensiblement identiques par SCHLESS (60), GREENE (26) et COHEN (11), soit respectivement 32 %, 41 % et 52 %. Mais MONROE (45) a obtenu 75 % de succès, il s'agissait de groupes de 17 à 41 malades. DONOFRÉ (17) sur 129 reprises de traitement, selon des régimes divers, compare 2 groupes de malades, l'un de 40 recevant l'association CM - CS l'autre de 39 recevant l'association KM - CS; la négativation est obtenue dans 47 % des cas du premier groupe, et dans 43 % des cas du second groupe.

III - D'autres ont associé entre elles Rifampicine, Ethambutol ou Capréomycine suivant des régimes divers, seules ou avec les médications conventionnelles.

a) Ethambutol + Capréomycine -

LESTLER (38) compare des régimes associant soit la capréomycine, soit l'éthambutol, soit les deux, et obtient des résultats sensiblement identiques (respectivement 77 %, 71 % et 72 %) avec moins de 5 % de rechutes.

ORGANICK (48) comparant plusieurs régimes appliqués au traitement de tuberculoses invétérées, à bacilles résistants, n'obtient de succès significatifs que dans les groupes traités par éthambutol ou capréomycine, ou l'association de ces 2 drogues, la rifampicine étant exclue.

Une enquête menée par le Service de Santé Publique des Etats-Unis, intéressant 277 tuberculeux invétérés, a permis de comparer la capréomycine à l'éthionamide, la Cyclosérine, la viomycine et la kamycine, dans un régime à 3 drogues, les 2 autres étant l'éthambutol et l'isoniazide; Ce dernier produit était donné bien que les bacilles soient généralement INH - résistants; les résultats sont voisins, avec un léger avantage pour la capréomycine, aussi bien vis-à-vis des effets secondaires, que du taux des négativations.

b) Ethambutol + Rifampicine - Cette association est l'une des plus utilisées du fait de sa grande efficacité.

SCHLICKLIN (73) l'utilisant dans 14 cas, obtient un résultat moyen avec 9 négativations stables, mais tous ces malades présentaient une silico-tuberculose.

Des résultats plus brillants ont été obtenus par LAMY et ANTHOINE (34) qui ont utilisé la rifampicine avec l'éthambutol soit seules, soit le plus souvent associées à une, deux ou trois drogues dans 26 cas de tuberculoses invétérées ou de rechutes, la plupart de ces malades étant résistants à un ou plusieurs antibiotiques majeurs; la né-

gativation est survenue dans 88 % de ces cas.

De même GYSELEN et PRIGNOT (24) n'ont observé qu'un échec chez 20 malades, traités par rifampicine et éthambutol (l'éthambutol étant 2 fois remplacé par la viomycine), soit un taux de négativation de 95 %.

Pour notre part, il est difficile de tirer des conclusions du seul échec que nous avons observé du fait du très petit nombre de cas (6 cas), que nous avons étudiés.

c) Certains auteurs ont comparé l'efficacité de ces régimes.

AUGIER et PARROT (2) ont traité un groupe de 43 tuberculeux graves, mais sensibles à l'isoniazide, par cette drogue associée au PAS ou à l'éthionamide, un autre groupe de 34 tuberculeux graves, polymésistants, par la rifampicine et l'éthambutol associés à une 3ème drogue. Les résultats sont identiques, puisque tous les malades ont été négativés. Par contre, après une étude bactériologique approfondie, les auteurs ont remarqué une efficacité supérieure du régime comportant rifampicine et éthambutol, sur la rapidité de négativation des crachats et l'appauvrissement des cultures en bacilles.

GRASSI (25) fait une comparaison analogue sur 2 groupes de malades traités par éthambutol et prothionamide, auxquels il associe la rifampicine dans le 1er groupe, et la capréomycine dans le second. Les résultats sont meilleurs dans le groupe avec AMP, sans être statistiquement significatifs, probablement parce qu'il s'agissait de séries trop restreintes.

On peut donc penser, avec BROUET (7) que cette association AMP + EMB présente une efficacité thérapeutique jusqu'ici irréalisable, puisque plus de 88 % de ces formes graves sont négativées à 3 mois et que les succès se prolongent au-delà.

d) Les recherches ont été moins souvent centrées sur l'association que nous avons étudiée, à savoir rifampicine, capréomycine, éthambutol.

- Cependant WARE (70) a comparé les résultats obtenus dans 3 hôpitaux et les a exposés au Symposium Scandinave sur les 3 drogues nouvelles. Chez 71 malades, atteints de tuberculose pulmonaire invétérée, le régime thérapeutique a été établi suivant les données de l'antibiogramme - 46 malades ont reçu la triple association rifampicine- éthambutol- capréomycine.- Chez les 25 autres malades, la capréomycine était contre-indiquée par une résistance à cette drogue, probablement une résistance croisée avec la viomycine et/ou la kamycine- La capréomycine et l'éthambutol ont été donné à la posologie habituelle (EMB = 25 mg/kg/j; CM = 1 g/jour); la dose quotidienne de rifampicine était de 450 mg - Dans la série de 46 malades traités par la triple association, 3 seulement étaient encore positifs après 90 jours (6,5 %) mais la négativation a été obtenue, dans tous les cas, au 9ème mois. Dans la série de 25 malades traités par AMP + EMB, 2 étaient encore positifs après 90 jours (8 %); par contre 1 malade a présenté au 8ème mois une résistance acquise pour l'éthambutol et la rifampicine, et le traitement a été interrompu; ce malade est le seul échec après 9 mois de traitement (4 %) - En conclusion, l'auteur considère ces résultats comme prometteurs.

- HELLSTRÖM et REPO (31) ont présenté au même congrès les résultats obtenus sur un groupe de 33 malades- Ceux-ci étaient porteurs de tuberculoses chroniques (27 cas) ou de rechutes (6 cas), et les nouvelles drogues étaient indiquées soit pour une résistance aux drogues classiques (18 cas), soit pour intolérance sévère (11 cas), soit pour ces deux raisons (4 cas) - Tous étaient bacillifères; seuls deux malades étaient récemment négativés, mais présentaient une intolérance sévère aux drogues classiques - 4 malades seulement étaient sensibles in vitro aux 3 drogues majeures. La triple association AMP - EMB - CM a été administrée dans 9 cas; la capréomycine et l'éthambutol dans 20 cas (et la capréomycine a été remplacée par la rifampicine après 10 mois de traitement en moyenne); enfin l'éthambutol et la rifampicine dans 4 cas - Après 90 jours de traitement, 19 malades étaient négativés (61 %); un seul échec a été noté après 18 mois de traitement.

Les auteurs pensent difficile de donner des conclusions

formelles concernant chacun des 3 antibiotiques associés, mais ils trouvent encourageants les résultats obtenus; pour eux, l'association EMB - AMP comme base de "retraitement" semble extrêmement valable et la capréomycine est un bon complément, au moins la première année de traitement (même chez les sujets âgés, à condition de bien surveiller la fonction rénale). Enfin ils soulignent que le risque de résistance acquise est éliminé par l'introduction simultanée de 2 ou 3 nouvelles drogues.

- VIRCHOW (69) sur une série plus importante de IOI malades atteints de tuberculose invétérée, a pu observer 67,8 % de négativation dès le 3ème mois, et 86,2 % après 6 mois de ce traitement triple.

- Un seul de nos 35 malades traités par rifampicine, éthambutol et capréomycine (excepté les quelques arrêts pour intolérance), après une brève négativation, est devenu à nouveau positif. Mais il s'agissait d'un sujet résistant à tous les médicaments conventionnels et à la rifampicine au début du traitement. Deux autres malades ont présenté une émission de bacilles à un seul examen optique, après 4 et 8 mois de traitement. Par contre, un autre malade a présenté une rechute 4 mois après l'arrêt du traitement, soit après 17 mois de négativation; nous n'avons pas encore les résultats de l'antibiogramme.

D) CONDUITE du TRAITEMENT des
TUBERCULOSES PULMONAIRES INVETEREES

I) - Principe

II)- Intérêt des 3 drogues nouvelles:

- A) leur efficacité -
- B) la prévention des résistances acquises -
- C) la bonne tolérance de leur association -

I) - Principe.

Il est communément admis que le traitement d'attaque de toute tuberculose pulmonaire récente bacillifère justifie l'emploi d'un régime thérapeutique à 3 drogues, la 3ème représentant une simple précaution vis-à-vis d'une résistance primaire à l'une des 2 autres. Cette règle, justifiée dans le traitement des tuberculoses récentes, où l'on ne redoute qu'une résistance primaire, est, sans doute, plus impérieuse encore lorsque l'on est en présence d'une tuberculose invétérée où peut exister une résistance acquise infiniment plus redoutable.

C'est pourquoi l'introduction des 3 nouvelles drogues, et leur association, représente pour ces tuberculoses invétérées, un progrès considérable et un espoir de guérison, là où la plupart des antituberculeux classiques ont échoué.

II) - Intérêt des 3 nouvelles drogues.

A) Leur efficacité.

- L'introduction de l'éthambutol dans le traitement des tuberculoses invétérées a été un premier et très important progrès - Les essais cliniques de BOBROWITZ (5) et de DONOMAE (19) ont montré ce que l'on pouvait attendre de l'éthambutol dans la reprise du traitement d'une tuberculose pulmonaire, et nos essais sont assez comparables. Les résultats sont supérieurs à ceux obtenus par les autres médicaments connus en 1965. Les régimes en polythérapie sont supérieurs à ceux en monothérapie. Même en monothérapie, le pourcentage des négativations est important (44 % pour BOBROWITZ et 42,5 % pour DONOMAE), mais en cas de monothérapie, les rechutes bactériologiques sont fréquentes.

- L'association de la capréomycine à l'éthambutol améliore les résultats, le taux des négativations atteignant 75 % pour DONOMAE (18) et 72 % pour LESTER (38), tandis qu'il n'excède pas 47 % dans la série de

LIM. Les études comparatives d'ORGANICK et de l'Institut de Santé Publique des Etats-Unis, immédiatement antérieures à l'introduction de la rifampicine, donnent la préférence à l'association capréomycine - éthambutol dans le traitement des tuberculoses invétérées.

- Un progrès nouveau et décisif a été accompli grâce aux régimes thérapeutiques avec rifampicine.

GYSELEN (29) comparant plusieurs associations, remarque que les résultats obtenus lorsque la rifampicine fait partie du schéma thérapeutique, sont très supérieurs -

. L'association rifampicine - éthambutol fournit un pourcentage particulièrement élevé de négativation, 13/15 dans la série de LAMY (34), 24/25 dans celle de PARROT(51); nous n'avons observé qu'un seul échec sur 6 cas, mais ce trop petit nombre ne nous permet pas de conclure.

. La capréomycine n'a été qu'exceptionnellement ajoutée à cette double association. WARE (70) a comparé les résultats obtenus dans 3 hôpitaux par 2 régimes thérapeutiques, l'un utilisant rifampicine-éthambutol, l'autre ajoutant à ces 2 drogues la capréomycine; les résultats sont sensiblement identiques dans les 2 groupes, avec un léger avantage pour la triple association, et l'auteur les considère comme prometteurs. VIRCHOW (69) a employé la triple association , rifampicine, éthambutol, capréomycine, dans 31 cas de tuberculose pulmonaire chronique, sur 161 reprises de traitement avec rifampicine - Bien que les séries ne soient pas rigoureusement comparables, VIRCHOW a l'impression que les résultats les meilleurs ont été obtenus par cette triple association. HELLSTROM (31) a traité ses malades par éthambutol et capréomycine, n'ajoutant la rifampicine qu'en cas d'échec ou de résistance à la capréomycine. Comme VIRCHOW, il conclut que l'association rifampicine - éthambutol - capréomycine est le meilleur régime à 3 drogues pour le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques ou des rechutes à bacilles résistants à l'isoniazide et à la streptomycine.

- Notre travail confirme de façon éclatante l'efficacité de l'association rifampicine - éthambutol, puisque, à 6 mois, nous n'enregistrons que des succès lorsqu'il n'y avait eu ni intolérance, ni résistance

in vitro vis-à-vis de ces 2 drogues. Ces succès ont été obtenus dans des cas où les antibiotiques conventionnels, notamment streptomycine et isoniazide, avaient été très largement utilisés et néanmoins avaient échoué, bien que souvent ce traitement antérieur ait été conduit selon les règles unanimement admises - Nous avons eu la surprise de constater dans plusieurs cas que les bacilles restaient sensibles "in vitro" vis-à-vis de la streptomycine et de l'isoniazide, dont l'échec était pourtant évident.

- Le succès de la triple association Rifampicine - Ethambutol - Capréomycine a, dans certains de ces cas, été vérifié dès la 2ème semaine de traitement devant une déferescence qu'aucune autre drogue n'avait assurée. Sur l'ensemble de la série, dans 35 cas sur 36, la négativation bactériologique a été obtenue en 1 à 5 mois - Une émission de bacilles a été mise en évidence par l'examen optique chez 2 malades, l'une au 4ème mois, l'autre au 8ème mois de traitement, mais les cultures sont restées stériles, ainsi que les examens ultérieurs. Par contre, au moment de la rédaction de ce travail, (octobre 70) nous déplorons une rechute, survenue 4 mois après l'arrêt du traitement.

- La qualité des résultats que nous avons obtenus nous a convaincus que notre attitude était justifiée, dans les cas où les 3 drogues ont été parfaitement supportées, où l'antibiogramme a montré une sensibilité parfaite des bacilles, et particulièrement dans les 10 cas précédemment traités sans succès par l'éthambutol. Cependant tout permet de penser que l'emploi de la capréomycine a été bénéfique dans les 2 cas où la sensibilité des bacilles était éteinte vis-à-vis de l'éthambutol, dans le cas où la rifampicine n'a été employée que peu de temps, et dans le cas où l'éthambutol était contre-indiqué par une névrite-optique rétro-bulbaire. Or, dans ces 4 cas, le résultat a été parfait. De même le rôle de l'éthambutol ne semble pas négligeable dans les cas où la capréomycine et la rifampicine ont dû être interrompues peu de temps après la négativation bactériologique, puisqu'il n'a pas été observé de rechute; et dans les cas où soit la capréomycine (3 fois) soit surtout la rifampicine (1 fois) ont été interrompues.

Le rôle de la Rifampicine est indiscutable dans les 2 cas où les bacilles présentaient une résistance limite à l'éthambutol, et dans le cas où celui-ci était contre-indiqué par une névrite optique rétro-bulbaire.

- Il n'en demeure par moins que dans un dernier cas, notre seul échec, la capréomycine et l'éthambutol n'ont pu se substituer utilement à la rifampicine vis-à-vis de laquelle il y avait une résistance d'emblée. Que le seul échec observé l'ait été en pareille circonstance ne surprendra personne. Il confirme l'éclatante supériorité de la rifampicine sur toutes les médications antibacillaires connues, à l'exception de l'isoniazide, mais dans la mesure où les bacilles restent sensibles à ces drogues.

B) La Prévention des Résistances Acquisées.

La résistance acquise vis-à-vis de l'éthambutol n'est pas exceptionnelle, car ce médicament a souvent fait l'objet d'une monothérapie de fait, avant que l'on ne dispose de la rifampicine. Déjà, en 1968, nous avons rencontré une résistance d'emblée à la rifampicine chez un malade qui avait reçu des injections veineuses de Rifamycine S.V - Si, dans les prochaines années, la rifampicine est mal employée, les résistances acquises risquent de se multiplier. La capréomycine nous a semblé être le meilleur médicament à associer à la rifampicine et à l'éthambutol. D'après TSUKAMURA (67), elle n'exposerait pas à la résistance à la kanmycine, tandis que l'emploi de la kanmycine donnerait généralement des résistances croisées.

C) La Bonne Tolérance de leur Association.

Nous avons vu que la rifampicine présentait surtout des risques par sa toxicité hépatique, la capréomycine par sa toxicité pour la VIII^e paire et pour le rein, l'éthambutol par sa toxicité - extrêmement rare - pour le nerf optique. La capréomycine est peu toxique pour le foie, ce qui est un avantage lorsqu'on emploie la rifampicine. Celle-ci ne semble pas toxique pour le rein ni pour la VIII^e paire. Par contre nous avons vu que la tolérance rénale de la capréomycine doit être rigoureu-

sement surveillée, car une insuffisance rénale peut être responsable de l'élévation du taux sérique des drogues associées, particulièrement de l'éthambutol. Enfin, des signes d'intolérance digestive, déjà peu fréquents lors de traitement à la rifampicine, ont pu être attribués, dans de rares cas, à la prise d'éthambutol.

CONCLUSION

Les tuberculoses pulmonaires invétérées sont responsables, en partie, de la persistance de l'endémie tuberculeuse en France. La résistance aux drogues anciennes en faisait un problème crucial, jusqu'à l'introduction au cours des dernières années, de 3 drogues nouvelles, l'éthambutol, la capréomycine et la rifampicine.

L'objet de ce travail est d'apprécier les résultats d'un traitement associant ces 3 antibiotiques.

Parmi les malades traités à la clinique de pneumophtisiologie du C.H.U. d'Angers, nous avons retenu 35 observations de malades porteurs de tuberculose pulmonaire invétérée, bacillifères, le plus souvent ancienne, bilatérale, étendue, largement excavée, à bacilles souvent polyrésistants, et traitée sans succès par les médications conventionnelles.

Le traitement d'attaque a fait appel au régime thérapeutique suivant:

- Rifampicine, prise quotidienne de 600 mg, soit 8 à 13 mg/kg/j,
- Ethambutol, en principe 25 mg/kg/j,
- Capréomycine 1 g/j, soit de 13 à 25 mg/kg/j.

En principe, la rifampicine a été poursuivie pendant 1 an à la même dose ; l'éthambutol réduit au besoin à 15 mg/kg/j. à partir du 3ème mois ; la capréomycine réduite à 1 g trois fois par semaine le 90ème jour, et arrêtée à 6 mois. Très souvent le schéma thérapeutique a dû être adapté en fonction des intolérances et des antibiogrammes.

Les résultats sont analysés quelles qu'aient pu être les vicissitudes du traitement.

- l'amélioration clinique a été constante, parfois spectaculaire.
- les progrès radiologiques ont été jugés importants dans 18 cas, nuls dans 5 cas.
- les résultats bactériologiques ont particulièrement retenu notre attention ; sur 35 malades, si deux émissions de bacilles, décelées en cours de traitement, ne se sont pas reproduites, nous ne déplorons qu'un seul échec : il est survenu, au début du traitement, après une négativation précoce, mais brève, chez un sujet polyrésistant ; par ailleurs chez un autre malade, une rechute est survenue 4 mois après l'arrêt du traitement (soit après 21 mois de négativation).

L'étude des tests de sensibilité in vitro des bacilles nous a montré : un cas de résistance d'emblée à la rifampicine (après des perfusions I.V. de rifamycine S.V.) et un cas de résistance primaire à la capréomycine (croisée avec la viomycine). Par contre, on ne note aucun cas de résistance primaire à l'éthambutol. L'échec bactériologique est survenu chez le seul malade dont les bacilles étaient résistants à la rifampicine en début de traitement, et s'est soldé par une résistance acquise à l'éthambutol et à la capréomycine. Chez trois malades déjà traités par l'éthambutol, la sensibilité des bacilles pour cette drogue était devenue "limite".

La tolérance de ces 3 drogues a été satisfaisante.

- L'éthambutol est certainement le mieux toléré par l'ensemble des malades. Plus que les incidents mineurs, nous retiendrons la survenue, au 7ème mois, d'une névrite optique rétro-bulbaire, régressive après arrêt du traitement, chez un malade porteur d'une insuffisance rénale légère.

- La tolérance de la capréomycine est bonne, sauf en ce qui concerne le rein. En effet, si les altérations de l'audiogramme, relevées chez 7 malades, sont toujours restées discrètes, dans 3 cas, chez des sujets de plus de 60 ans, il a été observé une élévation franche de l'urée sanguine. Après arrêt du médicament, les tests fonctionnels rénaux sont revenus à l'état antérieur en 2 mois environ.

- La tolérance de la rifampicine est acceptable. Nous avons dû interrompre 3 fois la rifampicine en début de traitement devant des signes d'hépatite cytolytique, accompagnée deux fois d'ictère. La survenue d'ictère tardif n'a jamais modifié notablement notre schéma de traitement.

- Par ailleurs, nous avons remarqué 7 fois l'apparition d'une leucopénie et 2 fois une pancytopenie. Mais nous n'avons pas de preuve de la responsabilité particulière d'une des drogues dans ces cas.

Les résultats que nous avons obtenus confirment à nos yeux l'immense intérêt de l'éthambutol, de la capréomycine et de la rifampicine dans les tuberculoses pulmonaires invétérées. Notre ambition était d'apprécier la valeur de leur triple association dans ces formes souvent polyrésistantes.

A cet effet, nous avons tenté de comparer l'efficacité des différents régimes thérapeutiques appliqués dans le service de pneumo-phtisiologie d'Angers.

- dans une première période, nous avons évalué le bénéfice d'une polythérapie à base d'éthambutol, sans rifampicine, ni capréomycine. 14 des 25 malades de cette série ont été négativés, mais les rechutes ont été assez fréquentes.

- dans une seconde période, utilisant des régimes thérapeutiques associant éthambutol et rifampicine, nous avons tenté de comparer ceux qui comprenaient la capréomycine et ceux où ce médicament était exclu. Cette seconde série comprend trop peu de malades bacillifères (6, avec 5 négativations) pour qu'une conclusion puisse être tirée.

La supériorité des régimes thérapeutiques à base de rifampicine est donc éclatante, "remarquable, jusqu'ici irréalisable" (Brouet). Il est plus difficile de se prononcer sur les médicaments qu'il convient d'associer à la rifampicine. Une littérature déjà abondante donne la préférence à l'éthambutol. Nous avons exposé les raisons qui nous font envisager la supériorité du régime rifampicine-éthambutol-capréomycine en soulignant la participation probablement importante de la capréomycine s'il existe une résistance ou une sensibilité émoussée vis à vis de l'éthambutol ou bien lorsque le régime thérapeutique doit être modifié, pour intolérance, soit à l'éthambutol, soit surtout à la rifampicine.

Les remarquables résultats obtenus, la bonne tolérance de cette association, confirmés par les données de la littérature, nous amènent à penser que, dans l'actuelle conjoncture épidémiologique des résistances, l'emploi simultané de ces 3 nouvelles drogues est justifié, du moins lors du traitement d'attaque des tuberculoses pulmonaires invétérées.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARNHOLDT R. : Langfristige Verlaufs beobachtungen bei bakteriologisch-offener Lungentuberkulose.
... Praxis der Pneumologie : 1969, 23 N°6, p. 405.
- 2 - AUGIER J., PARROT R., MARCHAL G. et GILLET S. : Evolution bactériologique comparée chez 2 groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de rifampicine, l'autre par une association à base d'INH.
...Rev. Tub. et Pneumol. (PARIS), t. 33 N°3, 1969, p. 414
- 3 - BERGAMINI N., FERRARIO A., FOWST G. - LEPETIT SPA MILAN : Considérations sur l'emploi de la rifampicine dans la tuberculose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
... Rev. Tub. et Pneumol. (Symposium rifadine) : 1969, 33 bis, p. 295-306.
- 4 - BARRE E., DANRIGAL A., DE LABARTHE B., TREGUER F., CLAVIER J. et SUBILEAU C. : Rapport d'expérimentation clinique de la rifampicine dans le traitement de 50 tuberculoses évolutives authentifiées.
...OUEST-Méd. 1970, 23, p. 641-648.
- 5 - BOBROWITZ I.D. : Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis.
...Annals of the New-York Academy of Sciences, 1966, 135, 797-822
- 6 - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N. et TOBE F.M. (Paris) : La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (à propos de 40 observations).
...Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifadine). 1969, t. 33 bis p. 173-176.

- 7 - BROUET G. : Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques, critères d'activité.
... Seizième Congrès National de la Tuberculose et des maladies respiratoires. Bordeaux 1970, p. 163-200, 1 vol. Masson ed. Paris 1970.
- 8 - BROUET G. : Progrès et perspectives d'avenir en pneumo-phtisiologie.
... Revue du Praticien t.XVIII numéro spécial 3I bis, P. 23
7. XII.1968.
- 9 - BROWNING R.H. et DONNERBERG R.L. : Capréomycine, experience in patient acceptance and toxicity.
... Annals of the N.Y. Ac. of Sciences 1966, 135, p. 1057-1064.
- 10 - CARR R.E. et HENKING P. : Ocular manifestations of ethambutol - Toxic amblyopia after administration of an experimental anti-tuberculous drug.
... Arch. Ophthalm. 1962, 67, p. 566.
- 11 - COHEN S.S. et YUE W.Y. : Capréomycin and Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis.
... Annals of the N.Y. Acad. of Sciences 1966, 135, p. 1079-1084.
- 12 - CORPE R.F. et BLALOCK F.A. : Multi-drug therapy including EMB in retreatment of pulmonary tuberculosis.
...Annals. N.Y. Acad. of Sciences 1966, 135, p. 823.
- 13 - CORREY C. : Place de l'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune. Thèse Angers 1970.
- 14 - COURRY Ch., CONSTANS P. et Mlle de SAXCE H. : Les formes graves de tuberculose pulmonaire dans un Service parisien de phtisiologie- Etude comparative(à propos de 158 cas) 1959- 1969.
...Rev. Tub. Pneumol. (Paris) t. 33, 1969, N° 8, p. 1073
- 15 - DARKEN M.A., MATTSON D.H. : Myambutol - ethambutol clinical.
... Medical Research Section -Lederle Laboratories, 1966
Summary N° 3.

- I6 - DELAUDE A., ALBAREDE J-L., GIRARD M., DIRAT J., et Me PUEL J.(Toulouse):
L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose (expérience
de 70 cas).
... Rev. Tubercul. Pneumol. (Paris) 1967, 31, 7, p. 1035 (81 réf.).
- I7 - DONOMAE I.; Capreomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis.
...Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 1011 -1038.
- I8 - DONOMAE I. : The combined use of capreomycin and ethambutol in retreat-
ment of pulmonary tuberculosis.
...Amer. Rev. of Resp. Dis. : 1968,98, p. 699 - 702.
- I9 - DONOMAE I., YAMAMOTO K. : Clinical evaluation of EMB in pulmonary tuber-
culosis.
... Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 849 - 881
- 20 - FELICIE J.Fr. : Le problème actuel des tuberculoses invétérées- Leurs
causes - leur traitement -
... Thèse Paris - N° 366.
- 21 - FILLASTRE J-P., MOREL - MAROGER L., MIGNON F. et MERY J-Ph. : Les néphro-
pathies aiguës médicamenteuses.
...Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker -1968, P; 353 -392.
- 22 - FREOUR P. , TESSIER R., MONMAYOU R., CHOMY P., BERNADOU J., CHIDLER H. et
Mlle PUISSANT M. (Bordeaux) : Premiers résultats du traitement
de la tuberculose pulmonaire de l'adulte par l'EMB.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. 1967, 31, 7 , p. 1066.
- 23 - GARFIELD J.W., JONES J.M., COHEN N.L., DALY J-F. et Me CLEMENT J.H :
The auditory, vestibular and renal effects of CM in humans.
...Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 1039-1046
- 24 - GERMAIN J., BARRAU L. et MERKLEN P. : Contribution à l'étude de l'EMB
en station sanatoriale.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. 1968, 32, 1, p.106.

- 25 - GRASSI C. : Traitement de la tuberculose chronique par l'EMB et le prothionamide associés à la rifampicine ou la capréomycine.
...Acta tuberculoseae et pneumologiae Belgica- 1969 , 60 p. 450-454.
- 26 - GREENE M.E, POPPLEWELL A.G., MILLER J.D., et LANDWEHR A. : Use of capreomycin in retreatment cases of pulmonary tuberculosis.
... Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 1065 - 1073.
- 27 - GYSELEN A., COSELENS J., PRIGNOT J., VERBIST L.: EMB in the retreatment of multiresistant pulmonary tuberculosis.
... V th. International Congress of chemotherapy. International Society of Chemotherapy - WIEN 26/6 - 1/7 1967. vol.1 ,p.37 -42
- 28 - GYSELEN A., PRIGNOT J., de BRABANDERE R., VERBIST L. et SIMON-POUTHIER F.
La rifampicine dans les reprises de traitement des cas de tuberculose pulmonaire à bacilles polyrésistants.
...Rev. de Tuberc. et Pneumol. (Symposium rifadine) 1969, t.33 bis, p. 223 - 224.
- 29 - GYSELEN A., VERBIST L., COSELENS J., LACQUET L.M., et VANDERBERGH E. : Rifampicin and EMB in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis.
...American Review of Resp. Dis. 1968, 98, p.933 -943.
- 30 - HOBBY G.L., JOHNSON P.M., BOYTAR-PAPIRNYIK V., WILBER J. Primary drug resistance : a continuing study of tubercle bacilli in a veteran population within the U.St.. (VI - Initial observations of the incidence of resistance to rifamcine and ethambutol).
...Amer. Rev. of Resp. Dis. 1969, 99. 5, p.777
- 31 - HELLSTROM P.E, and REPO U.K. ; Capreomycin, ethambutol and rifampicin in apparently incurable pulmonary tuberculosis.
...Scandinavian journal of Respiratory Diseases -suppl. N°69 , Munksgaard-Copenhagen 1969.

- 32 - JONSTON R.F., HARRIS H.W., KNIGHT R.A., DUFOUR A., et WALLER J.B. :
Multiple retreatment drugs regimens for pulmonary tuberculosis.
...Ann. N.Y. of Sci. 1966, 135, p. 831.
- 33 - KOSEKI Y. OKAMOTO S. : Studies on cross-resistance between capreomycin
and certain other anti-mycobacterial agents.
... Jap. J.M. SC. et Biol. 1963, 16 , 31.38
- 34 - LAMY P., ANTHOINE D., VAILLANT G., MONNEAU J.P., GEORGES J.C., CAUILLÉ F.,
et LAMBERT H. : Etude préliminaire concernant l'action de la
rifampicine dans le traitement des tuberculoses pulmonaires
chroniques et des rechutes.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33 bis, p. 209 - 222.
- 35 - LEIBOLD J.E., : The ocular toxicity of ethambutol and its relation
to dose.
...Ann. of N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 904
- 36 - LE LIRZIN M. : Evolution de la résistance du bacille tuberculeux aux
drogues antibacillaires au cours de passages in vitro.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. (Paris) t.33 N° 3, 1969, p. 349
- 37 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F., et BREFORT G. : Les
ictères au cours du traitement par la rifampicine (12 observations.).
...Rev. Tuberc. et Pneumol. t. 33 N° 3, p. 393.
- 38 - LESTER W., FISCHER D.A., et DYE W.E. : Evaluation of capreomycin and
ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135 , p.890 - 903.
- 39 - LIM B.T., et AQUINAS M. : Ethambutol and capreomycin in the re-treatment
of advanced pulmonary tuberculosis.
...Amer. Rev. of Resp. Dis. 1969, 99 p. 792 -793.

- 40 - LYLE W.H. : Report of a survey of side effects attributed to capreomycin in Great Britain and Ireland 1966 -67 Liverpool
- 41 - MARLAND P. : Aspects actuels de la tuberculose pulmonaire.
...Concours Médical (16.3.1968) 90^e A N° 11, p. 2237 - 2244.
- 42 - MARTIN-LILANDE J., JAUBERTIE R., DJEBBAR A. et PHAM TRONG QUYEN :
Ethambutol, rifampicine = tuberculostatiques majeurs ? (Revue de la littérature et 130 cas personnels).
... Rev. TUBERC. et Pneumol. t. 33, N° 1, 1969, p. 95.
- 43 - MASSELOT I., MASSELOT R., MESLIER de ROCAN J., MESLIER de ROCAN M. :
Essais en monothérapie antituberculeuse de la capréomycine.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. 1966, 30 p. 1060 - 1074.
- 44 - MILLER J.D., POPPLEWELL A.G., LANDWEHR A. et GREENE M.E. : Toxicology studies in patients on prolonged therapy with capréomycin.
...Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 1047 - 1056.
- 45 - MONROE J. : The use of capreomycin in combined antibacterial therapy and early surgery in so - called treatmentfailures of pulmonaris tuberculosis.
... Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 1074 -1078
- 46 - MORERE P., BOURREILLE J., MATRAY F., STAIN J.P. et METAYER P. (Rouen)'76)
Etude des fonctions hépatiques chez les malades traités par rifampicine.
...Rev. Tuberc. et PNeumol. 1970 t. 34 N° 3, p. 403 - 414.
- 47 - MORERE P., STAIN J.P., CHAUVET M.C., LUCE J.P. et LEPROVOST J. : Essais cliniques de la rifampicine.
...Revue Médicales Normandie N° 5, t. 11 -Mai 1969, p. 343.
- 48 - ORGANICK A.V., et WILSON B.M. : Multiple drugs in retreatment of chronic pulmonary tuberculosis - Results with capreomycin an ethambutol.
...Diseases of the chest 1968 . 53 , p. 560 - 570.

- 49 - ORLOWSKI E.H. : Klinische Erfahrungen mit capreomycin, ethambutol und rifampicin.
... Praxis der Pneumologie 1969, 23, N°3, (178), - 2 .
- 50 - OURY M., TUCHAIS E. et TUCHAIS M. (Angers. : Epidémiologie des ictères dans un Service de phthisiologie. Responsabilité de la rifampicine.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. 1970, 34, N°3, p. 415 -422
- 51 - PARROT R., AUGIER J., AUBRIOT G., BARON A., CAHU J., DESHAIS B., LAPARRE L., MARCHAL G., NAGHAVI A., PLAVNER S., SCHEOPFF G., et PILLET P. : Evolution bactériologique sous rifampicine de 25 malades à tuberculose chronique étendue, richement bacillifère, à bacilles polyrésistants.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33 bis, p. 253 -276.
- 52 - PLACE V.A., and THOMAS J.P. : Clinical pharmacology of ethambutol.
... Amér. Rev. Resp. Dis. 1963, 87, p. 901.
- 53 - PINES A. : The management of drug resistant pulmonary tuberculosis.
...Brit. J. Dis. Chest 1961, 62, 1.
- 54 - POCHART E. : L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire adulte.
...Thèse Méd. Lille 1968 .
- 55 - POPPLEWELL A.G., MILLER J.D., et GREENE M.E. : Capreomycin in original treatment cases of pulmonary tuberculosis.
... Ann.of the New-York Acad. of Sci. 1966, 135, p. 989 - 1005.
- 56 - PYLE M. : ETHAMBTOL in the retreatment and primary treatment of tuberculosis : a four year clinical investigation.
...Ann. of N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 835.
- 57 - PYLE M., PFUEZKE K.H., PEARLMAN M.D., HULRGA J. & HUBBLE R.H. : A four year clinical investigation of ethambutol in initial and retreatment cases of tuberculosis efficacy, toxicity, and bacterial resistance.
...Amer. Rev. Resp. Dis. 1966, 93, p. 428.

- 58 - RIST N. : La résistance du bacille tuberculeux à la rifampicine.
...Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33 bis, p. 33.
- 59 - ROUSSEAU A. : Premiers résultats cliniques obtenus en France en thérapeutique antituberculeuse avec la capréomycine.
... Thèse 1967. Paris.
- 60 - SCHLESS J.M., ALLISON R.F., INGLIS R.M., TOPPERMAN S. & TRAPP E. :
Capréomycin, ethionamide as a retreatment regimen for
pulmonary tuberculosis.
... Annals of the N.Y. Acad. of Sci. 1966, 135, p. 1085 -1097.
- 61 - SIMONI G. and LUCCHESI M. : La terapia delle tubercolosi umana con
il d' 2 - 2' (etilen - diimino.) di - 1 - butanolo(etambutolo).
... Annali dell' Istituto "Carlo Forlanini".
- 62 - PLACE V.A. ; Ethambutol administration during pregnancy.
...J. New Drugs 1964, 4, p. 206.
- 63 - SOLE P., MOLINA C., et ROUHIER F. : Résultat d'une exploration systématique de la fonction visuelle chez des malades traités par l'ethambutol.
... Bulletin des Sociétés d'ophtalmologie de France 1969, 1.
- 64 - SCHUTZ J. : A comparison of rifampicin, ethambutol and PAS in short - term monotherapy.
Preliminary results of the third cooperative study of the WATL.
... Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica 1969, N°3 et 4 p. 437.
- 65 - TACQUET A. et DEVULDER B. : L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
...Rev. Tuberc. et Pneumol. 1968, 32, 5, p. 729.

- 66 - TANI P. : The requirement of capreomycin, ethambutol and rifampicin in chronic pulmonary tuberculosis in HELSINKI on the basis of resistance indications.
...Scand. Journal of Resp. Dis. Suppl. N°69 - Munksgaard - Copenhagen 1969, p. 15.
- 67 - TSUKAMURA M. : Cross- resistances relationships between capreomycin, kanamycin and viomycin resistances in tubercle bacilli from patients.
... Amer. Rev. of Resp. Dis. 1969, 99, p. 780 - 782.
- 68 - United - States public health service tuberculosis therapy trial : Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
... Amer. Rev. of Resp. Dis. 1969, 98, p. 825 - 836.
- 69 - VIRCHOW C. , FLEMMING J. : Combined treatment with rifampicin, ethambutol, capreomycin, in chronic open pulmonary tuberculosis.
... Acta tuberculoseae et pneumologica Belgica. 1969, 60, p. 466 - 470.
- 70 - WARE M., HELEIVAARA O., ELO R. and TALA E. : Clinical experience of the treatment of drug - resistant pulmonary tuberculosis with rifampicin combined with ethambutol and capreomycin.
... Scand. Journal of Resp. Dis. Suppl. 69, Munksgaard Copenhagen , 1969, p. 59
- 71 - WILSON T.M., LODGE K.V., HESLING C.M. and HUNT L.B. : Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis.
... Clinical trial Journal 1966, 3, p. 361.
- 72 - YUE W.Y., COHEN S.S. : Toxic nephritis with acute renal insufficiency caused by administration of CM. Case report with necropsy findings.
...Dis. Chest 1966, 49, p. 549.
- 73 - SCHLICKLIN J.M.(Douai) : Etude de l'action d'un nouvel antibiotique : la rifadine, dans des cas de tuberculose réputés incurables.
...Revue Tub. et Pneumol. (Symposium Rifadine) 1969 t. 33 bis p. 355-362.

- 74 - TRICOIRE J. et MARECAUX L. : La rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans éthambutol associé.
... Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, t. 33, n° 2, p. 226 - 241.
- 75 - FOURNIER A., WATCHI M. et REVEILLAND R.J. : Les néphroses dites osmotiques ou vacuolisations hydropiques diffuses des tubes peosinaux.
...Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker 1968, p. 353 - 392.
- 76 - OURY M., TUCHAIS E., NORVAL C., CARBONNELLE B., LEROUX M.F. , CORRE C. et PARVERY F. : Traitement de tuberculoses pulmonaires invétérées -(Place de la capréomycine dans les régimes thérapeutiques avec rifampicine et éthambutol) .
... Rev. Tuberc. et Pneumol. 1970, t.34 N° 4, p. 519 - 530.

